FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE N° 568

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Hervé DEGRELLE

Né le 10 Janvier 1935, à PARIS

Pharmacien
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Délégué dans les fonctions de Chef de Travaux de Biochimie
à la Faculté de Médecine de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DES EXPLORATIONS HORMONALES AU COURS DES AMENORRHEES SECONDAIRES

Président : Monsieur M.-F. JAYLE (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1966

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1966 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Hervé DEGRELLE

Né le 10 janvier 1935 à PARIS

Pharmacien

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Délégué dans les fonctions
de Chef de Travaux de Biochimie
à la Faculté de Médecine de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DES EXPLORATIONS HORMONALES AU COURS DES AMENORRHEES SECONDAIRES

-:-

Président : Monsieur M.-F. JAYLE (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1966

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD(H), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON(L), VERNE (J).

DOYEN ..... M BROUET (G)

1er assesseur ..... M BARGETON (D)
2ème assesseur ..... M GOSSET (J)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N ...
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)

	MM
Microbiologie (bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G) KUSS (R)
Pathologie exotique	N ...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.) BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thér. générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J) LEVY (Mlle J)
Physiologie	BARGETON (D) PARROT (J)
Physiologie et path. obstétricales	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Techn. chir. et Chirurgie exp.	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	NEZELOFF (Ch)
Bactériologie	BARBIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) DREYFUS (J.Cl.) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Histologie	COUJARD (R)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J)
Physiologie	DEJOURS (P) SCHERRER (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

	MM
Clinique carcinologique chirurgicale	REDON (H)
Clinique cardiologique Broussais	SOULIE (P)
Clinique cardiologique Boucicaut	LENEGRE (J)

		MM
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L.)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	N...
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de chir. infant. et orth.		FEVRE (M)
Clin. chir. orth. et traumat.		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clin. de chir. cardio-vasculaire		DUBOST (Ch)
Clin. de chir. pleuro-pulmonaire		MATHEY (J)
Clin. dermatologique		DUPERRAT (F)
Clin. endocrinologique		DECOURT (J)
Clin. de génétique médicale		LAMY (M)
Clinique gynécologique		HUGUIER (J)
Clin. des maladies cut. et syphil.		DEGOS (R)
Clin. des maladies des enfants		TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clin. des maladies ment. et de l'encéph.		DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		BERNARD (J)
Clinique des mal. du système nerveux		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Laribosière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G)
Clin. d'hyrologie et de climatologie		DEBRAY (Ch)
Clin. méd. infant. et pédiatrie soc.		MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique		JUSTIN-BESANÇON(L)
Clin. méd.-soc. du diabète sucré et des maladie de la nutrition		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID (M)
Clinique neurologique		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Saint-Antoine	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G)
Clinique ophtalmologique (Cochin)		N...

	MM
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puéricul.	THIEFFRY (S)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clin. de neuro-psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Clin. de rhumatologie méd. et soc.	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clin. thérapeutique chirurgicale	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique urologique	ABOULKER (P) COUVELAIRE (R)
Clin. chirur. orth. et traumatologique	PADOVANI (P)
Hygiène et clinique de la première enfance	LAPLANE (R)
Séméiologie médicale A. Chantin	DOMART (A)
Séméiologie médicale Pitié	RAMBERT (P)
Séméiologie médicale Rothschild	WOLFROMM (R)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R)

b) Professeurs à titre personnel

Hématologie	ANDRE (R) BOUSSER (J)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) GROSSIORD (A) LAMBLING (A) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie	CABROL (C)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch)

MM

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G)
Bactériologie ..... CHRISTOL (D)
Biochimie médicale ..... CARTIER (P) / GONNARD (P)
Biologie médicale ..... HARTMANN (L)
Physique médicale ..... GREMY (F) / ROUCAYROL (J.C.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P) Pr. s.ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUFLER (J) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M LENA (J)
Conseillers administratifs ..... Mlle CHAINTREUIL(G) / M FAYE (R)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque / Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... M le Docteur HAHN (A)
Conservateurs ..... Mlles DUMAITRE (P), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires ..... Mmes CONTET (J), FORGET (F) / Mlles DUROZOY(M.F.), LAURENT (H) / Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546003_0020

A mes Parents

A ma Femme

et

A ma Fille

En témoignage de ma profonde
affection

A mes Parents

A ma Femme

et

A ma Fille

En témoignage de ma profonde
affection

A Monsieur le Professeur M.-F. JAYLE

Professeur de Biochimie Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu me
confier ce travail et
m'a fait le grand
honneur de présider
cette thèse

Qu'il trouve ici l'ex-
pression de ma recon-
naissance et de mon
fidèle attachement

A Monsieur R. HENRY

Chef de Travaux de Biochimie à la
Faculté de Médecine de Paris

Qui a guidé mes premiers
pas en Hormonologie, et
dont les conseils m'ont
permis de mener à bien
ce travail

Qu'il soit assuré de ma
fidèle reconnaissance

A Madame le Docteur VEYRIN-FORRER

Qui a bien voulu m'accueillir
à l'Ecole de Puériculture

A Madame M. LE BALCH

Assistante de Biochimie à la Faculté de
Médecine de Paris

Qui m'a aidé dans l'accomplisse-
ment de ce travail

A Monsieur le Professeur J. CHEYMOL

Professeur de Pharmacologie à la Faculté
de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a donné le goût de
l'Enseignement et de la
Recherche

Qu'il soit assuré de mon
affectueux dévouement

A Monsieur le Professeur A. MANGEOT

Pharmacien des Hôpitaux de Paris

Qui a été mon premier Maître
dans les Hôpitaux

Qu'il soit assuré de mon
fidèle attachement

Meis et Amicis

INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DES EXPLORATIONS HORMONALES AU COURS DES AMENORRHEES SECONDAIRES

-:-:-:-

L'aménorrhée n'est jamais une maladie, ce n'est qu'un symptôme, dit A. NETTER (13) en exergue de son étude sur ce chapitre de la pathologie gynécologique. Il revient au médecin de rechercher l'étiologie de ce symptôme, afin d'y opposer une thérapeutique efficace, et ce n'est pas toujours facile. L'examen clinique des organes génitaux apportera parfois la clef du diagnostic, ailleurs il faudra rechercher une origine moins évidente et mettre en oeuvre des moyens d'investigations particuliers. Souvent, il faudra même faire appel au psychiatre. C'est dire la complexité du problème, et de la banale aménorrhée de la grossesse méconnue (ou inavouée) à l'anorexie mentale, il y a tout un éventail qu'il appartient au clinicien de déployer.

Nous nous proposons d'étudier dans ce travail les éléments que peut apporter le laboratoire d'hormonologie au clinicien dans les approches de ce diagnostic. Il n'est naturellement pas question d'aborder ici toutes les étiologies possibles des aménorrhées, nous nous limiterons à quelques-unes d'entre elles que nous définirons plus loin.

Afin de donner à cette étude un support clinique, nous avons exploré 1.354 dossiers de malades pour lesquelles des bilans hormonaux ont été pratiqués à la Fondation de Recherche en Hormonologie au cours de l'année 1963.

-:-

INTRODUCTION

-:-

I - Rappel de physiologie et d'endocrinologie du cycle ovarien

Si le comportement cyclique de l'ovaire est bien connu par ses manifestations cliniques et biologiques - hémorragie menstruelle, modifications de la cytologie utérine et vaginale, sécrétion des stéroïdes ovariens - il est encore impossible actuellement de décrire avec certitude les processus qui régissent cette activité cyclique. Il en résulte les difficultés d'interprétation en clinique humaine des dysfonctionnements du cycle ovarien, et en particulier des aménorrhées secondaires d'origine hormonale auxquelles nous consacrons ce travail. Il est cependant certain que l'ovaire est soumis à l'activité gonadotrope cyclique de l'hypophyse, elle-même subissant des influences plus haut situées, hypothalamiques et même corticales.

Après un très bref rappel de la succession des différentes phases du cycle ovarien, nous résumerons le rôle actuellement connu de l'hypophyse et son intégration par les centres supérieurs.

A - Le cycle ovarien

Le cycle ovarien chez la femme est caractérisé par une succession de phénomènes morphologiques et endocriniens intimement liés, responsables des modifications histologiques constatées au niveau des organes cibles : l'endomètre et le vagin. L'hémorragie menstruelle n'est que l'aboutissement normal de ces phénomènes.

La première partie du cycle, ou phase folliculaire, correspond à la croissance du follicule de de Graaf. Les cellules de la granulosa se multiplient en laissant apparaître une cavité remplie de liquor folliculi, tandis qu'à leur périphérie se développe la thèque interne richement vascularisée. C'est elle qui sécrète les oestrogènes, principalement représentés par le 17-bêta oestradiol, à un taux régulièrement croissant jusqu'à la veille de la ponte ovulaire. Cette imprégnation oestrogénique croissante est à l'origine de la régénération et de la prolifération de l'endomètre. Il faut noter que la durée de cette phase est variable d'un cycle à l'autre, et d'une femme à l'autre : on peut cependant admettre une durée moyenne de 14 jours.

L'ovulation se produit par rupture du follicule : les cellules de la granulosa deviennent le corps jaune, richement irrigué par les vaisseaux de la thèque interne. Cette deuxième phase du cycle - la phase lutéale - est caractérisée par l'activité oestrogénique et progestéronique dont le maximum se situe aux environs du cinquième jour. La sécrétion diminue ensuite progressivement, pour se tarir la veille des règles si l'ovu-

le n'est pas fécondé. Sous l'influence oestro-progestéronique, l'endomètre continue de proliférer, se creuse de nombreux tubes glandulaires tortueux donnant à la coupe un aspect classique de "dentelle", et dont les cellules se chargent en glycogène. Contrairement à la phase folliculaire, la phase lutéale est d'une durée remarquablement fixe de 14 ± 1 jours. Son début est marqué par l'augmentation de la température basale de 4 ou 5 dizièmes de degré. Le tarissement hormonal du corps jaune est le facteur déclenchant des modifications vasculaires de l'endomètre qui sont à l'origine de sa desquamation menstruelle.

Cet édifice harmonieux, identiquement renouvelé à chaque cycle de la vie génitale de la femme est sous la dépendance d'incitations supérieures, et si nous avons déjà entrevu l'étage ovarien avec ses effecteurs, il nous faut maintenant étudier l'étage hypophysaire qui est le véritable moteur des différentes phases du cycle ovarien.

B - L'activité gonadotrope de l'hypophyse

I°- Les hormones (2,5)

Dans l'espèce humaine, l'activité gonadotrope de l'hypophyse antérieure se manifeste doublement sur le récepteur ovarien : l'activité F.S.H. stimulant la croissance du follicule et l'activité L.H. stimulant le développement du tissu interstitiel de l'ovaire. Les deux activités F.S.H. et L.H. sont responsables soit directement, soit en synergie des quatre phénomènes suivants :

- sécrétion des oestrogènes par la thèque interne du follicule en croissance
- ponte ovulaire
- lutéinisation
- sécrétion oestro-progestéronique du corps jaune.

L'ensemble est donc très complexe, à tel point que de nombreux auteurs ont longtemps pensé qu'il n'existait en réalité qu'une seule hormone véritablement sécrétée par l'hypophyse. La théorie dualiste ne semble plus faire de doute maintenant : la séparation chimique par des méthodes peu agressives, la mise en évidence des deux hormones dans différentes cellules hypophysaires, la caractérisation des substances hypothalamiques (LRF et FRF) responsables de la sécrétion de ces hormones sont autant de présomptions irréfutables. La preuve formelle n'en sera apportée que lorsque les deux hormones auront été obtenues à l'état parfaitement pur. Il s'agit de glyco-protéines difficiles à séparer et à purifier. Dans l'espèce humaine, on ne peut pratiquement étudier que les métabolites urinaires qui, s'ils conservent une activité biologique gonadotrope dosable, n'en sont pas moins difficiles à séparer et à doser spécifiquement. Ces métabolites urinaires, réunis sous le nom de H.M.G. (Human Menopausal Gonadotropin) possèdent les deux activités F.S.H. et L.H. dans un rapport variable au cours du cycle.

2°- Sécrétion au cours du cycle

Les dosages simultanés des activités F.S.H et L.H. tout au long du cycle ovarien ont été pratiqués dans les urines par plusieurs équipes de chercheurs (1,4 et 14).

Le dosage spécifique de l'activité F.S.H. est basé sur l'augmentation du poids de l'ovaire de ratte immature préalablement traitée par injection d'hormone chorionique. Le dosage de l'activité L.H. est basé sur la mesure de la déplétion de l'acide ascorbique des corps jaunes ovariens de ratte immature, ou sur l'augmentation de poids de la prostate ventrale de Rats hypophysectomisés impubères. Tous les dosages sont effectués par comparaison avec des étalons : F.S.H.-N.I.H. ou mieux avec la seconde préparation internationale de référence (I.R.P.2) d'origine urinaire humaine. Les quantités éliminées étant faibles, les urines sont collectées en pools (verticaux, sur plusieurs femmes dont les cycles sont de même durée, ou horizontaux sur une même femme au cours de plusieurs cycles); L'ovulation est repérée à l'aide du décrochement de la température basale et de la cytologie vaginale : ainsi, les pools d'urine peuvent être étiquetés +1, +2, +3, ... jours après l'ovulation, et -1, -2, -3, ... jours avant l'ovulation.

D'un auteur à l'autre, il existe des variations importantes et les résultats ne sont pas toujours concordants. Cependant, à chaque fois on retrouve au moment de l'ovulation un accroissement des deux activités gonadotropes dosées. Les résultats de ROSEMBERG et coll. (14) sont particulièrement nets (fig. I).

On peut donc conclure d'après ces résultats que l'ovaire est soumis continuellement à une stimulation hypophysaire de base, et que le déclenchement de l'ovulation est probablement dû à une augmentation des deux activités gonadotropes de l'hypophyse, agissant peut-

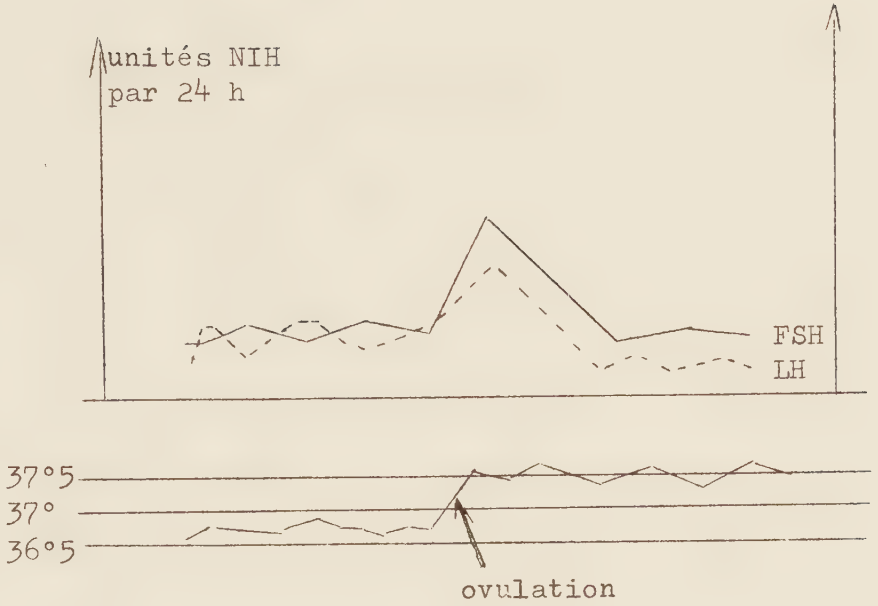


FIGURE I

être synergiquement. Ces constatations ne sont toutefois pas en accord avec celles de FUKUSHIMA (4) ni avec la thérapeutique actuelle de l'anovulation mise au point par LUNENFELD. Ces auteurs considèrent qu'après une stimulation préparatoire par F.S.H., l'hormone L.H. interviendrait par sa sécrétion accrue pour provoquer l'ovulation.

Quel est donc le facteur à l'origine de cette stimulation hypophysaire périodique ? Il faut le rechercher à un étage supérieur, hypothalamique.

C - Rôle de l'hypothalamus

Les données morphologiques et physiologiques actuellement connues ne laissent aucun doute sur l'existence d'une relation vasculaire directe entre l'hypothalamus et l'antehypophyse. Deux facteurs, L.R.F. et F.R.F ont été pressentis pour jouer le rôle d'inducteurs de la sécrétion cyclique des hormones gonadotropes de l'hypophyse : aucun de ces facteurs n'a cependant été isolé. Le premier - L.H. - Releasing Factor - induirait la sécrétion de L.H., tandis que le second - F.S.H. - Releasing Factor - induirait la sécrétion de F.S.H. Le premier et le seul neurotransmetteur isolé est le C.R.F. - Corticotropin Releasing Factor - et il semble que les deux autres soient en bonne voie d'identification.

Nous avons donc décrit les trois étages endocriniens successifs : hypothalamus, hypophyse et ovaire, aboutissant finalement à la sécrétion cyclique des stéroïdes ovariens directement actifs sur l'endomètre. Il reste donc à étudier les mécanismes - encore mal

connus - de régulation de ces différents étages.

D - Régulation hormonale

Il semble admis actuellement l'existence d'une régulation en retour des oestrogènes sur la sécrétion des gonadotropines, soit directement, soit par l'intermédiaire des neurotransmetteurs hypothalamiques. Il est en effet de constatation courante qu'aussi bien la castration bilatérale que la ménopause naturelle entraînent un hyperfonctionnement de l'hypophyse. Il faut cependant apporter une restriction à ces données. En effet, alors que dans la ménopause l'hyperactivité de l'hypophyse ne se manifeste que progressivement et par paliers, elle est immédiate et maximale dès la castration.

Enfin, il faut intégrer dans cet ensemble le rôle du système nerveux :

- le système nerveux central, capable d'assurer un contrôle qualitatif de la sécrétion des gonadotropines par l'intermédiaire des neurotransmetteurs hypothalamiques (F.R.F. et L.R.F.)

- le système nerveux végétatif, capable d'assurer un contrôle quantitatif grâce à son action vasomotrice sur le système porte hypothalamo-hypophysaire.

Malgré la connaissance - parfois fragmentaire - de tous ces facteurs, dont l'ensemble a été schématisé par R. HENRY (6) dans une revue récente, on ne peut donner actuellement aucune explication au phénomène cyclique de la sécrétion hypophysaire. Nous savons

cependant que le cortex joue un rôle important dans ce phénomène, et qu'il ne faudra pas négliger le rôle du psychisme dans l'étiologie de certaines aménorrhées. Sur le plan pratique, l'exploration fonctionnelle de l'ensemble endocrinien que nous venons de décrire est possible dans certaines limites. Ainsi, seuls les métabolites urinaires des hormones en cause peuvent être dosés en clinique courante. Certaines techniques sont précises et sûres, d'autres moins, et nous nous proposons maintenant de les exposer brièvement.

II - Nature des explorations pratiquées au laboratoire

A - Explorations statiques

1°- Dosage des gonadostimulines urinaires

L'appréciation du niveau sécrétoire de l'hypophyse antérieure peut être pratiquée au laboratoire par le dosage biologique des métabolites urinaires des gonadotropines. Les incertitudes de nos connaissances actuelles sur la structure et même l'identité exacte de ces métabolites nous conduisent à préciser certaines notions fondamentales nécessaires à l'interprétation des résultats.

Le dosage biologique proprement dit est précédé d'une extraction des glycoprotéines urinaires qui sont injectées aux animaux (5). Il faut donc rapporter le dosage non pas à la seule hormone F.S.H. mais au bloc F.S.H. - L.H. Les dénominations H.M.G. (Human Menopausal Gonadotropin) ou H.P.G. (Human Pituitary Gonadotropin) ou encore

G.S.H. (Gonado Stimuline Hypophysaire) sont donc préférables au terme F.S.H., trop sélectif. Le terme "prolan", prêtant à confusion, est actuellement abandonné.

En clinique courante, on ne réalise pas un véritable dosage nécessitant la comparaison à un étalon, mais une réaction biologique positive ou négative, pour une certaine quantité d'extrait urinaire. Cette méthode nécessite le choix d'une unité arbitraire. L'unité Souris (U.S.) est la plus petite fraction de l'extrait des urines de 24 heures qui, injectée à une souris impubère, entraîne une hypertrophie des trompes utérines. Au cours de ce travail, trois doses ont été systématiquement essayées : 3 U.S., 40 U.S., et 80 U.S. Le choix de ces doses correspond à des réalités physiologiques et pathologiques.

Avant la puberté, on trouve normalement une élimination inférieure à 3 U.S., pendant la vie génitale l'élimination est supérieure à 3 U.S. mais inférieure à 40 U.S., après la ménopause elle est supérieure à 40 U.S. et à 80 U.S. Chez la femme réglée, les limites de 3 et 40 U.S. englobent les fluctuations normales de la sécrétion hypophysaire au cours du cycle, et en particulier l'augmentation survenant au moment de l'ovulation. Il faudra cependant éviter de pratiquer un dosage au cours de cette période.

Chez la femme après la puberté, un taux de H.M.G. inférieur à 3 U.S. signe une insuffisance hypophysaire sévère, et un taux supérieur à 40 U.S. en dehors de la ménopause est caractéristique d'une insuffisance ovarienne primitive.

L'exploration biologique de l'activité gonadotrope de l'hypophyse est donc bien délimitée, et elle permet au clinicien de situer l'aménorrhée dans l'une des trois catégories: hyper, normo ou hypo gonadotropinurie. Ce premier résultat, associé à l'âge de la patiente, permet déjà souvent de faire un grand pas vers le diagnostic. Ces deux critères nous permettront ultérieurement de réaliser une première classification des dossiers étudiés.

2°- Dosage des stéroïdes ovariens

L'interprétation des dosages des stéroïdes ovariens nécessite la connaissance précise de la date du recueil des urines par rapport au jour de l'ovulation. La première exploration à pratiquer est donc la prise quotidienne de la température basale, permettant l'établissement de la courbe ménothermique. Le simple examen de cette courbe donne déjà deux renseignements de grand intérêt : l'existence ou l'absence d'ovulation, et la durée du plateau thermique. Si celui-ci se prolonge au delà de 14 jours, sans qu'apparaisse de menstruation, c'est qu'une grossesse est en évolution. Si au contraire il est raccourci, c'est qu'il existe une insuffisance lutéale. Ce temps de l'exploration, bien qu'étant le plus simple, est donc capital.

D'autres examens, plus complexes, permettent de faire la preuve de l'existence d'un corps jaune. Les frottis vaginaux, l'établissement des index éosinophiles et caryopycnotiques, la biopsie d'endomètre renseignent sur l'imprégnation folliculinique et folliculo-progestéronique des récepteurs. Il

ne faudrait cependant pas leur accorder une valeur quantitative et en déduire le niveau exact de cette imprégnation hormonale. Seuls les dosages chimiques des stéroïdes renseignent fidèlement sur ce point.

Le dosage des oestrogènes dans les urines utilise la réaction colorée de Kober (7). Après extraction par l'éther, les phénol-stéroïdes sont séparés des autres stéroïdes grâce à leur solubilité dans la soude normale. Le dosage global des trois principaux oestrogènes : oestrone, oestradiol et oestriol, a une valeur d'orientation. Il a été pratiqué chez les femmes réglées. Les taux normaux par 24 heures sont de 10 à 20 µg au cours de la phase folliculaire, de 20 à 50 µ au cours de la phase pré-ovulaire et de 30 à 40 µg le cinquième jour du plateau thermique. Au cours des aménorrhées, le taux des oestrogènes urinaires peut tomber très bas, et il est alors indispensable de pratiquer le dosage de la fraction oestrone-oestradiol par chromatographie (7) afin d'éliminer les pigments urinaires susceptibles d'interférer dans la lecture photométrique du chromogène de Kober.

Le dosage des métabolistes urinaires de la progestérone, dont le principal représentant est le prégnandiol, a été réalisé sous forme du complexe prégnandiol (C.P.G.) (7). Le seul moyen valable d'interpréter l'activité lutéale d'un corps jaune est de pratiquer ce dosage le cinquième jour du plateau thermique. On trouve alors un chiffre égal ou supérieur à 5 mg par 24 heures. Dans les aménorrhées l'absence d'ovulation et de corps jaune diminue l'intérêt de ce dosage. Il faut noter que

le corps jaune est également producteur de 17-hydroxy-progestérone, que l'on retrouve dans les urines sous forme de son métabolite, le prégnanetriol. Ces deux stéroïdes urinaires sont dosés ensemble sous la forme du C.P.G. ; on peut les doser séparément par chromatographie sur alumine (7).

3° - Dosage des 17-cétostéroïdes

Les 17-cétostéroïdes urinaires englobent de nombreux métabolites d'origine mixte corticosurrénale et gonadique. Leur seul point commun est la réaction colorée de Zimmerman qui permet leur dosage. Chez la femme, leur taux normal est de 7 à 12 mg par 24 heures. Leur fractionnement présente un intérêt certain, comme l'a montré A. MALMEJAC dans sa thèse (12). La D.H.A., sulfoconjuguée, est d'origine exclusivement surrénalienne, la fraction androstérone + étiocholanolone provient des androgènes ovariens et surrénaliens, et les 17-cétostéroïdes oxygénés en 11 sont d'origine exclusivement surrénalienne. Après freinage de la fonction corticotrope de l'antéhypophyse par la dexaméthasone, on ne retrouve plus dans les urines que les 17-cétostéroïdes ovariens, la fraction androstérone-étiocholanolone (A+E) à un taux variant de 1 à 2 mg. Comme le rapporte R. ENGLER dans sa thèse (3), il est maintenant certain que le tissu interstitiel de l'ovaire est le siège de la biogenèse d'androgènes, et les expériences d'incubation de coupes d'ovaires de femmes in vitro avec de l'acétate marqué (15) en apportent la preuve formelle. La grande majorité des 17-cétostéroïdes urinaires chez la femme est donc très influencée par la fonction corticotrope

de l'hypophyse, alors qu'une petite fraction dépend de la fonction gonadotrope. C'est pourquoi dans les insuffisances hypophysaires importantes le taux des 17-cétostéroïdes seront abaissés au-dessous de 4 mg par 24 heures. Au contraire, dans les hyperandrogénies surrénaliennes, on trouvera des taux augmentés au-dessus de 12 mg, avec une augmentation sensible de la D.H.A., au-dessus de 3 mg/24 h.

B - Exploration dynamique de l'ovaire

La stimulation de l'ovaire par les hormones hypophysaires est actuellement irréalisable, ces hormones n'ayant pas encore été isolées à l'état pur. La préparation industrielle des gonadostimulines urinaires de femme ménopausée (H.M.G.) est en bonne voie, elles ont déjà été utilisées par plusieurs groupes de chercheurs à des fins diagnostiques et thérapeutiques. M.F. JAYLE (3, 8) a proposé une méthode de stimulation par l'hormone chorionique humaine, préparée industriellement à partir des urines de femmes enceintes. Cette hormone possède une activité identique à celle de L.H. et est capable de stimuler la stéroïdogénèse du corps jaune et du tissu interstitiel ovarien. D'autre part, si le taux de F.S.H. endogène est suffisant, elle peut dans certains cas déclencher une ovulation. Deux techniques ont été standardisées par JAYLE, en fonction du cas clinique à explorer :

1°- Chez la femme réglée, la stimulation du corps jaune par l'hormone chorionique associée au freinage de la corticosurrénale par la Dexaméthasone permet une exploration

dynamique des fonctions endocrines du corps jaune. Elle permet également de déceler les hyperandrogénies ovariennes. La standardisation de l'épreuve permet de définir une séméiologie biochimique du corps jaune. On administre pendant six jours consécutifs 3 mg par jour de Dexaméthasone, et on injecte par voie intramusculaire profonde les premier, troisième et cinquième jours 5.000 unités de H.C.G. chaque fois. Les urines de 24 heures sont recueillies le sixième jour. On y dose le prégnandiol (Pg), le prégnanetriol (Pgt), la fraction oestrone-oestradiol ($O_1 + O_2$), l'oestriol (O_3), la fraction androstérone + étiocholanolone (A+E) et les 17-hydroxycorticostéroïdes (17-OH-CS). Le taux des 17-hydroxycorticostéroïdes permet de vérifier que le freinage de la cortico-surrénale a été satisfaisant, et les valeurs respectives des oestrogènes et du prégnandiol montrent l'existence d'un corps jaune pseudo-gestatif. Les valeurs normales sont les suivantes (Tableau I).

	Phase lutéale	Après HCG+DXM	Ménopause-Castration
Pg mg/24 h	3 à 5	5 à 10	0 à 0,5
Pgt mg/24h	1 à 2	1 à 2,5	0 à 0,5
OI+O2 µg/24h	15 à 25	20 à 40	1 à 10
O3 µg/24h	20 à 30	25 à 50	5 à 15
A+E mg/24h	3,5 à 7	1 à 2,5	0,1 à 2
17-OH-CS mg/24 h	3 à 7	0,5 à 1	0,5 à 2

TABLEAU I

2°- Chez la femme aménorrhéique, l'absence de corps jaune cyclique ne permet plus son exploration. Cependant, comme nous le verrons au cours de ce travail, la même exploration dynamique pratiquée au cours d'aménorrhées secondaires psychogènes permet une certaine stimulation du tissu ovarien, pourtant au repos. Dans quelques cas, l'hormone chorionique a même provoqué une ovulation suivie d'un corps jaune. Ce problème sera discuté ultérieurement sur le plan théorique.

III - Cas cliniques étudiés

A - Définition de la population

Nous avons étudié 1.354 dossiers de malades pour lesquelles des explorations hormonales ont été pratiquées à la Fondation de Recherche en Hormonologie de l'Ecole de Puériculture de Paris. Il faut préciser que ces dossiers ne répondent pas aux critères statistiques d'une population représentative de la totalité des aménorrhées existant en France. En effet, nous n'avons recueilli que les cas où le médecin traitant a prescrit des dosages hormonaux pratiqués dans ce laboratoire. Ce filtrage est déjà très sélectif, et ne permet pas d'étendre les résultats à une population plus large. Nous nous contenterons donc de rapporter implicitement nos études à la population restreinte que nous avons définie, et dont la répartition est donnée dans le tableau II.

- Aménorrhées non ménopausiques :

- A. psychogènes	270
- A. du post-partum	67
- A. hypergonado.	52
- A. avec hyperandro. ov.	41
- A. avec anor. mentale	36
- A. avec hyperandro. C.S.	31
- Grossesse	21
Total	518

- Cycles préménopausiques (Femmes réglées)

- HMG inf. à 40 US	342
- HMG sup. à 40 US	192
Total	534

- Ménopauses confirmées 302

Total : 1.354 dossiers

TABLEAU II

B - Etude statistique de la fréquence des aménorrhées hypergonadotropinuriques en fonction de l'âge

Nous avons réparti les dossiers de notre population en tranches d'âge correspondant à une centaine de cas, et, pour chaque tranche, nous avons établi le pourcentage des cas présentant une élimination de H.M.G. supérieure à 40 U.S. Ce graphique (fig. II) fait apparaître des notions capitales :

I°- En dessous de trente ans, il y a moins de 30 p.cent d'hypergonadotropinurie.

2°- Au-dessus de cet âge, la courbe croît rapidement vers le maximum : cette ascendance correspond à l'apparition de ménopauses, dans des proportions supérieures à 50 p.cent des cas. Nous choisirons donc cette limite de trente ans pour départager nos dossiers en aménorrhées non ménopausiques et en aménorrhées ménopausiques. Il est bien évident que cette limite ne doit être considérée comme absolue, mais elle répond à un besoin de classification que nous avons utilisée, compte tenu de la courbe de fréquence définie ci-dessus.

-:-

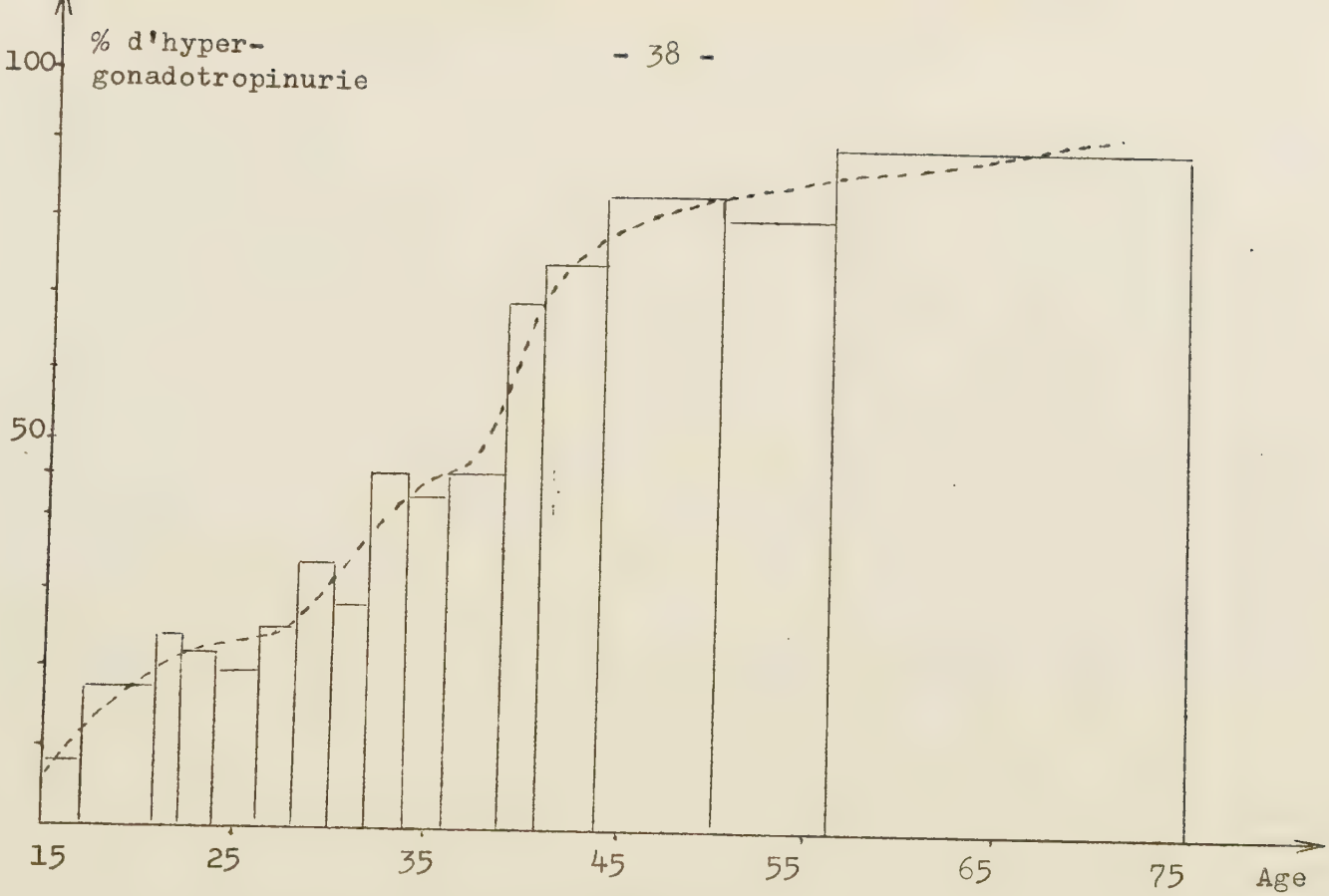


FIGURE II

CHAPITRE I

-:-

LES AMENORRHEES SECONDAIRES NON MENOPAUSIQUES

-:-

Classification de la population étudiée

Il serait illusoire d'établir une classification des aménorrhées secondaires d'après le taux de l'élimination urinaire des oestrogènes. En effet, la source de ces stéroïdes étant pour une grande part le follicule en croissance et le corps jaune, l'interruption du cycle ovarien devrait normalement tarir ses fonctions endocrines. Or, il n'en est rien : on retrouve fréquemment dans les aménorrhées une excrétion appréciable d'oestrogènes. Quelle est l'origine de ces hormones? La cortico-surrénale en fournit vraisemblablement une partie (certainement minime), le tissu interstitiel ovarien également. Cette sécrétion est donc le témoin d'une certaine vitalité du tissu ovarien, mais ne présume absolument pas de l'étiologie du symptôme aménorrhée. Il nous a donc paru plus logique d'adopter une classification clinique, et d'étudier pour chaque catégorie les résultats de l'exploration hormonale.

Parmi les dossiers examinés, nous en avons retenu 518, après avoir exclu les cas où une cause organique a été retrouvée cliniquement

(tuberculose, synéchies, kyste ovarien,etc..) Nous les avons classés dans les sept catégories suivantes pour lesquelles nous indiquons le pourcentage de fréquence rapporté à nos 518 cas :

- Aménorrhées psychogènes ..... 52 %
- Aménorrhées du post-partum et du post-abortum ..... 13 %
- Aménorrhées hypergonadotropinuriques .. 10 %
- Hyperandrogénies ovariennes ..... 8 %
- Anorexie mentale ..... 7 %
- Hyperandrogénies corticosurrénales ..... 6 %
- Grossesses non décelées ..... 4 %

Pour chaque catégorie, nous étudierons les résultats des explorations hormonales statiques et dynamiques, et nous essaierons d'en tirer des conclusions sur les plans théorique et pratique.

I - Les aménorrhées psychogènes

Ce groupe d'aménorrhées est numériquement le plus important : les 270 dossiers représentent 52 p.cent des cas. La fréquence en fonction de l'âge montre un maximum entre 16 et 25 ans : ce type d'aménorrhée est typiquement celui de la jeune fille. Dans 50 cas seulement, l'interrogatoire fait état d'un choc affectif déclenchant l'aménorrhée. Il est souvent difficile de retrouver un choc proprement dit : le contexte clinique et biologique permet, par élimination, de faire le diagnostic. Quels renseignements peut apporter l'exploration hormonale ?

A - Exploration statique

a/ Le taux des hormones gonadotropes urinaires est normal ; il est supérieur à 3 U.S. et inférieur à 40 U.S.

b/ Le dosage par chromatographie de la fraction oestrone-oestradiol donne des résultats très variables. Nous les avons classés en trois catégories :

- taux inférieur à 5 μg, ou absence d'activité oestrogénique,
- taux compris entre 5 et 10 μg, légère activité oestrogénique,
- taux supérieur à 10 μg, activité oestrogénique appréciable.

La figure suivante (fig.III) montre la répartition de nos malades dans ces trois catégories :

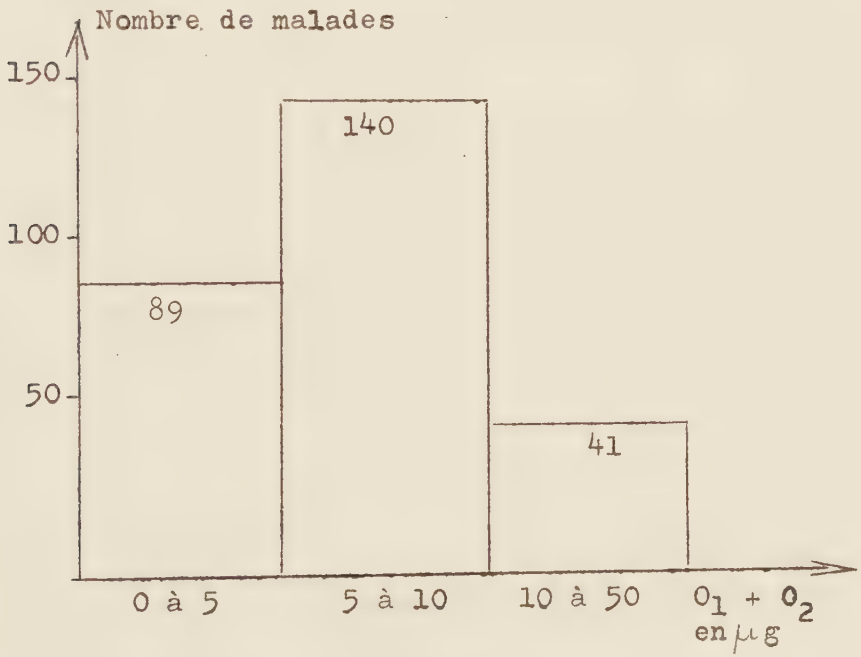


FIGURE III

Dans un tiers des cas, on ne retrouve que des traces d'oestrogènes dans les urines, au même titre qu'après ménopause ou castration. Ces aménorrhées sont souvent de longue durée, et pourtant le taux des gonadostimulines urinaires reste inférieur à 40 U.S. Dans les deux tiers des cas, il subsiste une fonction oestrogénique de l'ovaire appréciable, bien qu'aucun follicule n'arrive à maturation.

Quelle valeur accorder au taux des oestrogènes ? Il est difficile de répondre à cette question. D'une part, un ou deux dosages ne suffisent pas pour apprécier l'imprégnation oestrogénique. D'autre part, on peut penser que plus le taux des oestrogènes est faible, plus l'atteinte ovarienne est grave. En réalité, ce n'est pas toujours vrai : nous verrons ultérieurement que la stimulation par H.C.G. est parfois positive, alors que le taux de base des oestrogènes était presque nul, et inversement.

c/ Le dosage du C.P.G. reste inférieur à 1 mg, et la courbe ménothermique suffit à montrer qu'il n'existe pas de corps jaune fonctionnel. Toutefois, nos observations comportent un certain nombre de cas non négligeables où le laboratoire a pu constater le déclenchement inattendu d'une ovulation spontanée. Il nous a semblé intéressant de rapporter ces observations dans le paragraphe suivant.

d/ Cas des ovulations spontanées

Nous avons rappelé plus haut le rôle régulateur de la fonction cyclique de l'hypophyse, dévolu aux neurotransmetteurs hypothala-

miques. Il est vraisemblable que, dans les aménorrhées psychogènes, le trouble soit d'origine corticale. En effet, dans 30 cas, c'est-à-dire environ 10 p.cent des dossiers examinés, le simple fait de pratiquer chez la malade un prélèvement de 24 heures d'urines pour dosages hormonaux suffit à rétablir l'équilibre rompu et à provoquer une ovulation spontanée. Si la malade a pris convenablement sa température basale, on constate l'apparition d'un plateau thermique, témoin de l'existence d'un corps jaune que l'on peut explorer. On conçoit donc la précarité de cette fonction cyclique qui peut être abolie par des troubles psycho-affectifs mineurs, mais qui peut être rétablie provisoirement par le simple fait de soumettre la patiente à une exploration hormonale. Ceci prouve qu'il ne s'agissait pas d'une insuffisance hypophysaire, même minime, mais bien d'un trouble de la fonction cyclique de l'hypophyse, d'origine corticale. Le cas le plus frappant est celui de la malade BUF... que nous rapportons dans le tableau suivant (Tableau III) : le choc affectif remonta à l'âge de 14 ans, à la suite du décès de sa mère. Après 13 ans d'aménorrhée, au cours desquels quelques cycles artificiels ont été instaurés par périodes, la malade est soumise à une exploration hormonale. Sans aucune thérapeutique, sa température basale décroche, les dosages sont faits en phase lutéale et on trouve un corps jaune sécrétant, avec 5 mg de C.P.G. et 35 μg de phénolstéroïdes.

Nom	Phénol-stéroïdes	O_1+O_2	CPG	Date du dosage avant les règles	Durée de l'aménorrhée
BER..Myriam	40	20	4	8 jours	12 mois
BID..Yolande	20	13	3,4	?	4 mois
BUF.Madeleine	35	20	5	4 jours	13 ans
CAR..Christ.	15	6	2,5	2 jours	12 mois
COL..Odette	30		5	6 jours	4 mois
COU..Elise	35		3,5	?	4 mois
DOR..Régina	25		4	?	3 ans
GAC..Monique	20		5,5	2 jours	4 mois
GAR..Danièle	30		3	4 jours	12 mois
HEB..Franç.	30	15	3,5	2 jours	2 mois
HER..Christ.	30		6,1	5 jours	3 mois
JAC..Claude	25		7,5	8 jours	2 mois
LED..Odile	50	13	3,2	3 jours	4 mois
LOI..Clotil.		18	4	?	4 mois

MAU..Franç.	55	10	4,5	7 jours	5 mois
MIC..Liliane	20		5	8 jours	12 mois
PAO..Annie	45	19	6,5	7 jours	6 mois
PEY..Jacql.	30		3,5	6 jours	4 mois
PIL..Nicole		35	4,5	5 jours	?
QUE..Michel.	30		6,5	11 jours	?
ROM..Hélène	30		7,6	6 jours	2 mois
RUF..M.Fr.	25	10	2	3 jours	18 mois

TABLEAU III

Le tableau III comporte 22 observations pour lesquelles l'ovulation spontanée a pu être détectée par la courbe ménothermique et dont on a exploré le corps jaune : les phénolstéroïdes varient de 15 à 55 µg et le C.P.G. de 2 à 7,5 mg. Il est particulièrement intéressant de savoir s'il existe une insuffisance lutéale. Or, sur 22 corps jaunes constatés, 13 seulement ont été explorés entre le quatrième et le onzième jour avant les règles, c'est-à-dire au moment où les sécrétions d'oestrogènes et de progestérone sont maximales et comparables. L'analyse de ces résultats montre que, sur 13 corps jaunes explorés, trois seulement témoignent d'une insuffisance lutéale, et un d'une insuffisance folliculinique ; ces insuffisances sont loin d'être sévères. Le schéma suivant résume ces données (Figure IV).

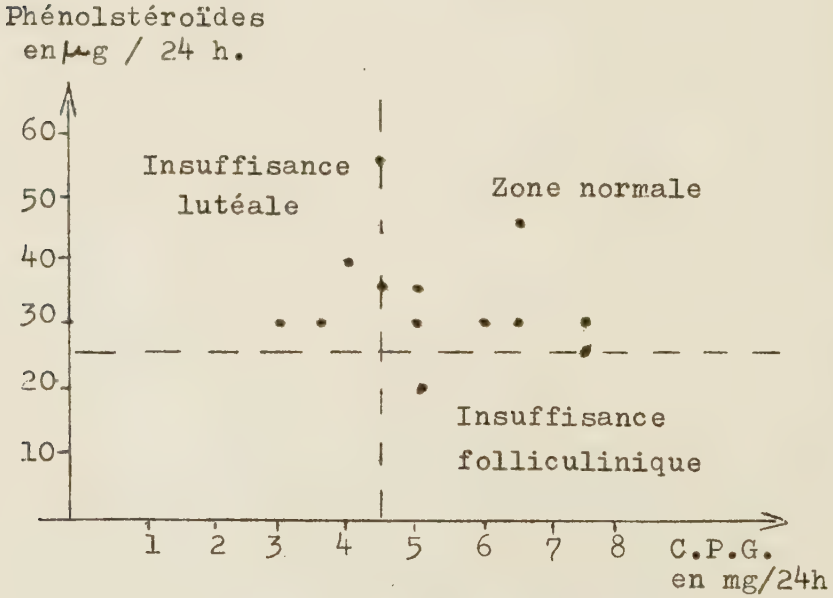


FIGURE IV

Il semble donc bien, d'après ces observations, que c'est surtout le mécanisme de déclenchement qui est responsable des aménorrhées psychogènes.

B - Exploration dynamique

Le test de stimulation par H.C.G. associé au freinage par la dexaméthasone a été pratiqué, tel que nous l'avons décrit plus haut, chez 47 patientes. Ici, le freinage par la dexaméthasone a été pratiqué dans un but systématique afin de repérer éventuellement les hyperandrogénies ovariennes ; aucun des cas que nous présentons n'a montré cette éventualité. Nous envisagerons donc en premier lieu les réponses concernant d'une part les excrétions des stéroïdes ovariens (fractions chromatographiques oestrone-oestradiol, oestriol, prégnandiol et prégnanetriol), d'autre part l'apparition éventuelle d'un corps jaune, décelée par la courbe ménothermique, et de menstruation. Puis, nous discuterons les résultats.

En fonction de la réponse oestrogénique, on peut classer les résultats en trois catégories :

- réponse nulle ou très faible (de 0 à 20 μg d'oestrogènes),
- réponse positive, mais insuffisante (de 20 à 60 μ g d'oestrogènes),
- réponse normale (de 60 à 90 μ g d'oestrogènes).

Le tableau suivant (Tableau IV) donne l'ensemble des résultats, classés dans l'ordre croissant des réponses,

Nom	Age	Taux de base		Après HCG					Ovulation et règles	Règles sans ovulation
		Phénolst.	O_1+O_2	O_1+O_2	O_3	O total	Pg	Pgt		
BOI..Mich.	31		4	0	4	4	Tr.	Tr.		
MAK..Mal.	24		5	0	5	5	Tr.	Tr.		
OUR..M.Fr.	16		Tr.	4	4	8	Tr.			
BER..Lil.	22			4	4	8	Tr.	0,1		
BAR..Jacq.	17		Tr.	5	5	10	Tr.			
BLI..Nan.	21		5	5	5	10	0,2			
LAV..Chr.	24		7	5	5	10	Tr.	0,1		
MOR..Cath.	16		Tr.	5	5	10	Tr.	Tr.		
ESC..Mag.	18		5	5	5	10	Tr.			
MAR..Jos.	20		6	4	8	12	Tr.	0,1		21j.ap.
SAI..Agn.	23	15	12	8	4	12	0,9	0,9		+
BRE..Hug.	28		5	7	7	14	0,3	0,2		
BRU..Nic.	24		4	6	8	14	Tr.	0,2		
FUS..Noe.	21			5	10	15	0,9	0,4		
MOR..Dan.	20		Tr.	5	10	15	Tr.	0,3		
HAU..Jacq.	22		3	10	7	17	2,6	0,4	+	
LAC..Chr.	29		5	8	10	18	Tr.	Tr.		
HUB..Cla.	23		Tr.	7	12	19	Tr.	0,2		
RAG..Ann.	23		Tr.	5	15	20				
DEN..Jacq.	25		6	10	10	20	Tr.	Tr.		

FOU..Jos.	24		4	7	16	23	Tr.	0,1		
ARI..Jean.	24		3	10	14	24	0,1			
DUM..Mich.	19			10	15	25	Tr.	0,1		
CLA..Nell.	26		12	12	13	25	Tr.			
BRA..Fran.	20		10	10	15	25	Tr.	0,2		
PAU..Nic.	18		15	20	10	30	Tr.	0,3		
MAN..Hug.	26		Tr.	15	15	30	Tr.	0,3		
MAR..Gin.	24	15		15	17	32	Tr.	0,3		18j. après
HAG..Jacq.	16		14	14	18	32	Tr.	0,3		
CHA..Jacq.	22		6	16	18	34	Tr.	0,1		8 j. après
HAR..Mich.	21		10	20	15	35	Tr.	1,2		
AMA..Moniq.	21		12	15	20	35	Tr.	0,2		
GOU..M.Cl.	20		5	10	25	35	Tr.	0,6		
KUB..Anita	17		8	15	20	35	Tr.	0,3		6 j. après
RAB..M.Th.	28		5	15	20	35	Tr.	0,4		20 j. après
FOI..Jacq.	30		5	5	30	35	Tr.	0,2		
REY..Elia.	18		7	16	20	36	0,7	0,4		
PAS..Gene.	18		5	20	17	37	4	1,2	+	
GAB..Jean.	22		20	18	20	38	Tr.	Tr.		
GUI..Jose.	25		8	25	13	38	Tr.	0,6		7 j. après

Nom	Age	Taux de base		Après HCG					Ovulation et règles	Règles sans ovulation
		Phénolst.	O_1+O_2	O_1+O_2	O_3	O total	Pg.	Pgt.		
JOV..Clau.	21	10	15	20	20	40	Tr.	0,5		
LAM..Yvon.	26		5	5	35	40	6,5	1,5	+	
BRI..Fran.	28		20	25	16	41	Tr.	0,1		
DEC..Clai.	22		Tr.	18	30	48	2,6	0,7		+
COH..Del.	16	30	10	25	40	65	3	1,3	+	
BOU..Dan.	24			35	35	70	4,6	2	+	
GOU..Gen.	27		5	40	50	90	7	2	+	

TABLEAU IV

1°- Réponse nulle ou très faible : 20 malades sur 47 se trouvent dans cette catégorie. Chez 19 d'entre elles, aucun signe d'ovulation n'est apparu à la suite de l'épreuve, bien que deux fois une menstruation se soit produite plusieurs jours après. Le taux du prégnandiol n'a pas dépassé 0,9 mg, et le même chiffre maximum a été observé pour le prégnanetriol. Dans un seul cas (malade HAU...) il s'est produit une ovulation suivie de règles normales, et le taux du prégnandiol a été de 2,6 mg et celui du prégnanetriol de 0,4 mg. Ces deux chiffres, ainsi que celui des oestrogènes totaux (17 µg) montrent une insuffisance lutéale globale du corps jaune. Il est à noter que le dosage de la fraction O_1+O_2 pratiqué en période d'aménorrhée chez cette patiente, juste avant l'épreuve, était de 3 µg, c'est-à-dire pratiquement nul.

2°- Réponse positive, mais insuffisante : 24 malades sur 47 se trouvent dans cette catégorie. Ici, trois ovulations ont été déclenchées par l'épreuve : le taux des oestrogènes était respectivement de 37, 40 et 48 µg. Il est intéressant de comparer chez ces trois femmes les taux du prégnandiol et du prégnanetriol. En effet, chez deux d'entre elles, ces taux étaient sensiblement normaux pour un corps jaune cyclique, alors que pour la troisième (malade LAM...) ils ont mis en évidence un corps jaune hypersécrétant, pseudogestatif. Le taux du prégnanetriol est particulièrement significatif à cet égard, il s'est montré parallèle à celui du prégnandiol. Enfin, chez cinq malades, l'épreuve a déclenché une menstruation non précédée d'ovulation.

3°- Réponse normale : 3 malades sur 47 se trouvent dans cette catégorie. Pour l'une d'entre elles (malade GOU...) une ovulation spontanée a précédé de sept jours l'épreuve: la stimulation par H.C.G. a donc été pratiquée en phase lutéale, et on a constaté une transformation pseudogestative normale du corps jaune, avec des oestrogènes à 90 μg, un prégnandiol à 7 mg et un prégnanetriol à 2 mg. Pour les deux autres, l'ovulation a suivi l'épreuve, et la sécrétion lutéale s'est révélée normale pour un corps jaune cyclique.

C - Conclusion

1°- Dans les 47 cas d'aménorrhées psychogènes étudiés, la stimulation par 15.000 unités de H.C.G. a montré une réponse oestrogénique variant de 4 à 90 μg. L'ampleur de la réponse nous semble représentative de la vitalité du tissu ovarien. Les ovulations provoquées par l'épreuve se situent dans les zones de réponse oestrogénique les plus fortes, exception faite d'un cas (malade HAU..). Sur six ovulations ainsi produites, une seule fois le corps jaune a subi une transformation pseudogestative. Toutefois, les taux des oestrogènes, du prégnandiol et du prégnanetriol n'ont jamais atteint simultanément ceux que l'on trouve pour un corps jaune pseudogestatif. Le tableau V récapitule les valeurs des stéroïdes dosés au cours des six corps jaunes provoqués par H.C.G.

Nom	Oestrogènes totaux en µg	Pg en mg	Pgt en mg
HAU...	17	2,6	0,4
PAS...	37	4	1,2
LAM...	40	6,5	1,5
DEC...	48	2,6	0,7
COH...	65	3	1,3
BOU...	70	4,6	2
Cors jaune pseudogestatif normal	60 à 90	5 à 10	1,5 à 2

TABLEAU V

On voit, d'après ces chiffres, que les taux des oestrogènes et du prégnandiol ne varient pas parallèlement, alors que le prégnandiol et le prégnanetriol présentent une grande analogie dans leurs variations.

2°- Il est assez curieux de constater que H.C.G. seule puisse provoquer une ovulation. On sait que cette hormone a une activité L.H prédominante et que son action physiologique sur la ponte ovulaire nécessite un prétraitement par une hormone à action F.S.H. On peut penser valablement que le taux de l'hormone F.S.H. endogène était suffisant, et que c'est un trouble de l'impulsion cyclique de l'hypophyse qui était à l'origine de l'aménorrhée.

3°- Il est intéressant de comparer les taux des oestrogènes avant et après stimulation par H.C.G. Sur le graphique suivant (fig.V), on constate que le taux de base ne permet pas de présumer de la réponse à H.C.G (la comparaison ne peut être que relative, puisque la technique de dosage diffère avant et après la stimulation).

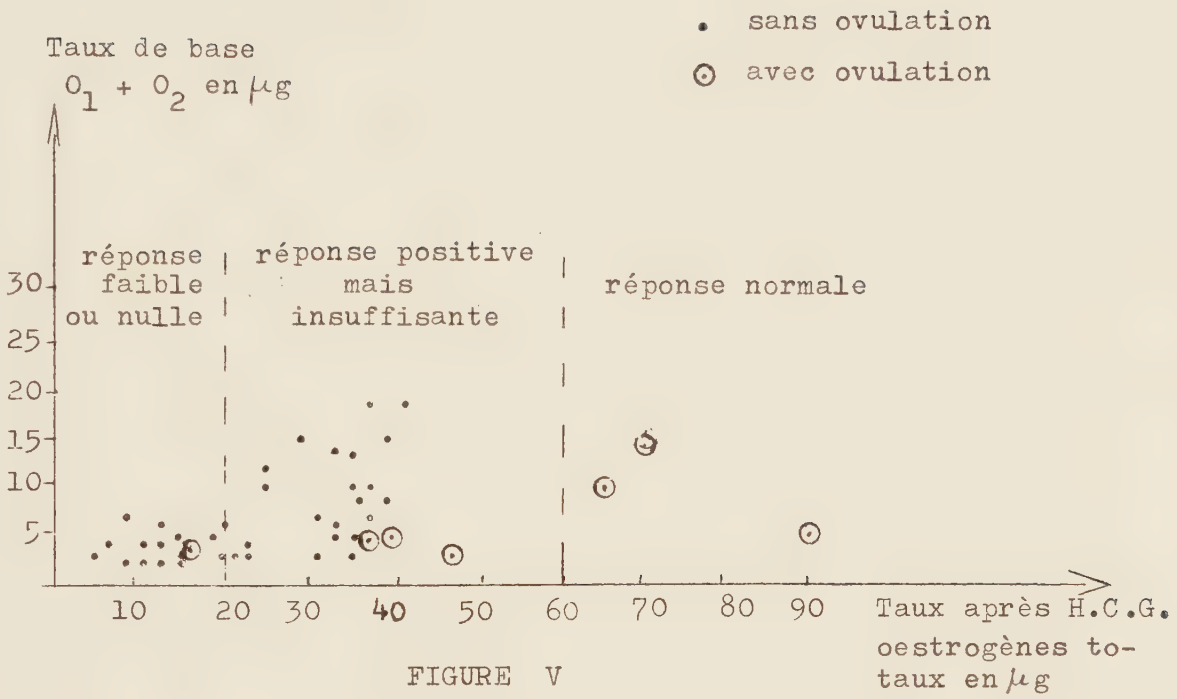

sans ovulation
avec ovulation
Taux de base
$O_1 + O_2$ en μg
réponse faible ou nulle
réponse positive mais insuffisante
réponse normale
30
25
20
15
10
5
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Taux après H.C.G.
oestrogènes totaux en μg

FIGURE V

Ceci montre bien l'intérêt de l'exploration dynamique. L'absence de réceptivité des ovaires à H.C.G. est un élément de gravité de l'aménorrhée qui semble alors correspondre à un premier stade d'involution ovarienne, sans toutefois atteindre l'involution définitive caractérisée par l'hypergonadotropinurie.

4°- Les aménorrhées psychogènes constituent un pourcentage important des aménorrhées de la femme jeune. Le taux des hormones gonadotropes est normal, alors que la fonction oestrogénique de l'ovaire est souvent très affaiblie.

Les ovulations spontanées en cours d'examens ne sont pas rares, et suggèrent une participation corticale. Toutefois, les explorations dynamiques mettent en évidence une insuffisance ovarienne plus ou moins profonde qui n'est peut-être que secondaire aux troubles des mécanismes de régulation.

II - Les aménorrhées avec anorexie mentale

Nous avons retenu 36 dossiers d'anorexies mentales en fonction des trois critères suivants :

- aménorrhée secondaire d'apparition brutale,
- amaigrissement d'au moins dix kilogrammes suivant cette aménorrhée
- facteur psychique à l'origine de ces troubles.

L'interrogatoire de ces malades, souvent difficile, peut révéler le conflit psychique d'une façon précise, mais il reste parfois

inavoué. La restriction alimentaire est la règle dans tous les cas.

Cette catégorie d'aménorrhée n'est qu'une forme de l'aménorrhée psychogène banale : elle est beaucoup plus grave à cause des phénomènes généraux et des facteurs psychiques importants qui l'accompagnent, mais elle est aussi beaucoup moins fréquente. Nos 36 dossiers ne représentent que 7 p.cent des aménorrhées secondaires non préménopausiques, alors que nous avions 52 p.cent d'aménorrhées psychogènes. L'âge de ces malades varie de 15 à 28 ans, avec un maximum de fréquence entre 15 et 23 ans.

A - Exploration statique

a/ Dosage des hormones gonadotropes

Sur 36 malades, six ont présenté un taux de gonadostimulines inférieur à 3 U.S. : le niveau de la sécrétion hypophysaire est identique à celui de la période pré-pubertaire. Cette constatation est donc suffisante pour affirmer l'existence d'une insuffisance hypophysaire sévère.

Les 30 autres malades avaient des taux normaux.

b/ Dosage des oestrogènes

Les 9/10e des malades (31 sur 36) ont un taux urinaire quasiment nul de la fraction oestrone-oestradiol, alors que seulement 1/3 des aménorrhées psychogènes présentait cette éventualité. Pour le dixième restant (cinq malades), ce taux ne dépasse pas 10 µg. Le graphique suivant (fig. VI) résume la répartition des 36 malades en fonction

du taux de la fraction $O_I + O_{II}$.

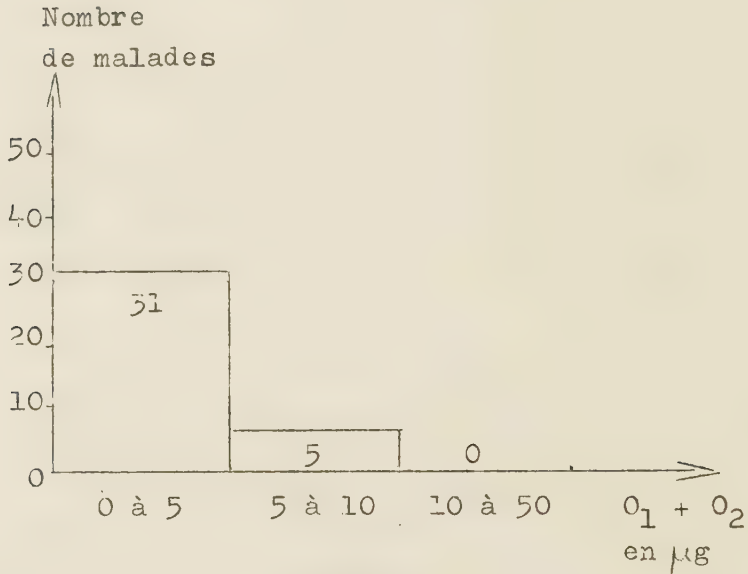


FIGURE VI

c/ Dosage du prégnandiol

Le taux du prégnandiol est resté inférieur à 1 mg, et aucun signe d'ovulation spontanée n'a été constaté.

d/ Dosage des 17-Cétostéroïdes

Le dosage des 17-Cétostéroïdes présente ici un intérêt considérable. Dans la mesure où il n'existe pas de déficience hépatique ou rénale, leur taux est un reflet de l'activité corticotrope de l'hypophyse et de l'intensité générale du métabolisme intermé-

diaire. Il est habituel de constater un effondrement de ces stéroïdes chez les individus sains contraints à un alitement prolongé pour diverses raisons (consolidation de fracture, par exemple). Dans l'anorexie mentale, il existe à la fois un ralentissement métabolique et une insuffisance hypophysaire : le taux des 17-Cétostéroïdes sera donc un élément précieux pour le diagnostic et le pronostic. Chez 12 de nos malades, il est compris entre 2 et 6 mg. Chez les 24 autres, il était normal.

B - Répartition des malades en trois groupes en fonction des résultats

La mise en valeur des résultats des dosages rapportés ci-dessus nécessite la comparaison des trois données suivantes :

- gonadostimulines
- oestrogènes
- 17-cétostéroïdes.

Nous les avons rassemblées sur un graphique (fig. VII), où trois zones peuvent être délimitées en fonction des taux de ces stéroïdes :

- une zone normale, où les taux des 17-cétostéroïdes et de la fraction O_1+O_2 sont normaux (3 malades) ;
- une zone d'insuffisance stéroïdienne, où le taux des 17-cétostéroïdes est inférieur à 6 mg et celui de la fraction O_1+O_2 inférieur à 5 µg (12 malades) ;
- une zone intermédiaire (21 malades).

FIGURE VII

1°- Zone normale

Trois malades seulement se trouvent dans cette catégorie. Elles présentent une élimination normale de gonadostimulines (Tableau VI).

Nom	Age	H.M.G.	Poids	Taille	Aménorrhée depuis :	O_1+O_2	17 C.S
TUG... Mar.	25	sup. à 3 U.S	46	1,63	4 ans	8	7
CAH... Chr.	21	" " "	52	1,63	13 mois	10	8,5
DEV... Lau.	15	" " "	48	1,61	2 ans	8	10

TABLEAU VI

Toutes les trois sont des anorexies mentales datant de plus de un an en voie de guérison : la reprise de poids en est le témoin. Les taux des stéroïdes sont normaux, et cependant l'aménorrhée persiste. Chez deux d'entre elles, des cycles artificiels ont pu être instaurés avec succès. Il semble donc ici encore que la fonction cyclique de l'hypophyse fasse défaut : sa restauration est souvent longue et difficile; d'autant plus qu'aucune thérapeutique curative efficace ne peut actuellement être mise en oeuvre dans ce sens.

2°- Zone d'insuffisance stéroïdienne

Douze malades se trouvent dans cette catégorie (Tableau VII), quatre seulement présentent un taux d'hormone gonadotrope inférieur à 3 U.S.

Cliniquement et biologiquement, les quatre premières malades sont dans la phase aiguë de la maladie. Les 17-cétostéroïdes ne dépassent pas 4 mg et les oestrogènes ne sont pas dosables. Le poids corporel comparé à la taille est le témoin de l'amaigrissement. Rappelons que c'est l'anorexie qui est à l'origine de la maladie, et qu'aucune lésion hypophysaire définitive n'est à mettre en cause. Les troubles sont donc réversibles, et nous en avons la preuve avec les sept malades suivantes, qui sont des anorexies traitées médicalement en voie de guérison. En même temps que la reprise de poids, on constate une normalisation du taux des gonadostimulines urinaires. Cependant, les taux des stéroïdes restent faibles.

La dernière malade est une anorexique à son début : l'effondrement des stéroïdes précède ici celui des hormones gonadotropes,

et il est probable qu'un traitement psychothérapique associé à une ré-alimentation bien conduite permettrait encore, à l'époque où la malade a été vue, d'éviter l'installation de la phase aiguë de la maladie. Il est à noter cependant que, chez elle, l'insuffisance ovarienne était déjà très aiguë. En effet, il a été pratiqué une épreuve de stimulation par H.C.G., et la réponse a été nulle :

O_1+O_2 ..... traces

O_3 ..... traces

PG ..... traces

PGT ..... 0,1 mg

L'involution ovarienne secondaire est donc dans ce cas très précoce.

3°- Zone intermédiaire

Parmi les 21 malades entrant dans cette catégorie, deux ont présenté un taux de gonadostimulines inférieur à 3 U.S. Dans les deux cas, on ne retrouve pas d'oestrogènes dans les urines, mais les taux des 17-cétostéroïdes sont voisins de la normale (respectivement : 6,5 et 7 mg) : il existe donc encore une certaine activité corticotrope de l'hypophyse. On est donc amené à conclure à une atteinte élective de la fonction gonadotrope, qui est la plus sensible aux désordres métaboliques et psychiques.

Les 19 malades restantes représentent la majorité. Leur fonction gonadotrope est préservée, puisqu'on trouve un taux de gona-

stimulines urinaires supérieur à 3 U.S. Cependant, la sécrétion oestrogénique est nulle ou très faible. Le taux des 17-cétostéroïdes est normal. Ces malades sont en voie de guérison après une crise aiguë d'anorexie mentale, et sur le plan biologique, elles rejoignent le cadre des aménorrhées psychogènes banales. La guérison définitive, avec reprise du cycle ovarien, ne dépend que de la restauration de la fonction cyclique de l'hypophyse.

C - Conclusion

Sur 36 malades étudiées, six étaient en phase aiguë de l'anorexie : l'activité oestrogénique était sans exception nulle, et le taux des 17-cétostéroïdes effondrés dans quatre cas. C'est le taux des gonadostimulines qui, lorsqu'il est inférieur à 3 U.S., est le témoin biologique de cette phase.

Chez les 30 autres malades, présentant un taux normal de gonadotropines urinaires, on trouve le plus souvent des taux effondrés d'oestrogènes (25 malades) et plus rarement des taux diminués de 17-cétostéroïdes (8 malades). Ces cas rejoignent le chapitre des aménorrhées psychogènes sur le plan biologique. Le dosage des hormones gonadotropes et des 17-cétostéroïdes permet donc d'évaluer la gravité de la maladie : ils objectiveront également la guérison, parallèlement à la courbe de poids, témoin de la ré-alimentation.

III - Les aménorrhées du post-partum et du post-abortum

Les 67 dossiers que nous avons relevés représentent 13 p.cent des aménorrhées secondaires non ménopausiques de notre population. Avant d'envisager les résultats des explorations pratiquées, il nous a semblé nécessaire de préciser les limites de notre sujet avec les deux restrictions suivantes :

- La population étudiée ne permet en aucun cas d'apprécier la fréquence d'apparition d'une aménorrhée secondaire après accouchement ou avortement.

- La même population est constituée de patientes ambulantes, non hospitalisées. C'est pourquoi nous n'avons recueilli aucune véritable maladie de Sheehan, qui ne se rencontre pratiquement qu'en milieu hospitalier.

Nos malades sont donc toutes des observations de formes frustres, chez lesquelles on ne peut pas mettre en évidence une abolition intégrale des fonctions endocrines de l'hypophyse.

Cliniquement, on trouve une population très hétérogène :

- L'aménorrhée est apparue à la suite d'un accouchement normal, d'un avortement spontané, d'une césarienne, ou encore d'une grossesse extra-utérine, et date de 5 mois à 15 ans.

- Les antécédents obstétricaux sont très

chargés (fausses couches à répétition, grossesses extra-utérines, etc...) ou bien inexistants.

- L'âge des malades varie de 17 à 35 ans, avec une fréquence de 80 p.cent entre 20 et 30 ans.

Quels renseignements peuvent apporter les dosages hormonaux dans ces aménorrhées ?

A - Exploration statique

a/ Le dosage des gonadostimulines s'est révélé normal dans tous les cas. Dans la nécrose hypophysaire telle que l'a décrite H.S. SHEEHAN (16), il est classique de trouver un taux d'hormones gonadotropes urinaires inférieur à 3 U.S. Ce premier dosage permet donc de faire la différence biologique entre les formes aiguës et les formes frustres. Sur le plan biologique, on peut faire le rapprochement de ces deux formes avec les aménorrhées psychogènes, avec ou sans anorexie : dans les deux cas, la gravité de l'atteinte hypophysaire se traduira par une abolition presque complète de l'activité gonadotrope. Contrairement à l'anorexie mentale, la maladie de Sheehan entraînera une disparition irréversible de l'activité hypophysaire.

b/ Le dosage de la fraction oestrone-oestradiol

Les résultats sont dispersés entre 0 et 50 µ g (figure VIII). Dans un tiers des cas environ, l'activité oestrogénique est nulle ou très faible, mais dans presque la moitié des cas, on trouve une activité oestrogénique appréciable. Cette répartition laisse

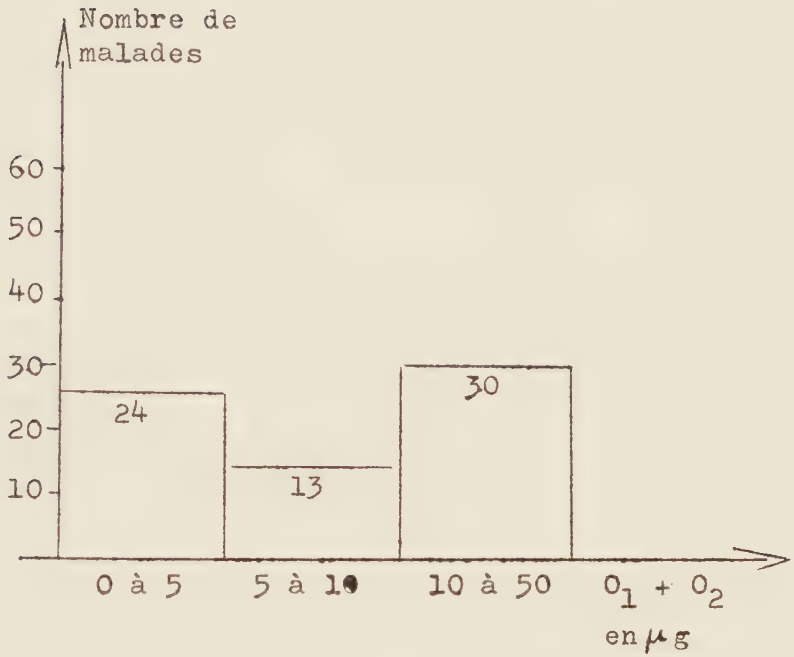


FIGURE VIII

prévoir une certaine graduation dans l'atteinte ovarienne, au même titre que dans les aménorrhées psychogènes, avec un pourcentage important de cas où subsiste une activité oestrogénique normale.

c/ Le taux du prégnandiol (C.P.G.) reste inférieur à 1 mg. Toutefois, dans 12 cas sur 67, on a constaté une ovulation spontanée, avec décalage thermique et excrétion de prégnandiol, suivie de menstruation. Ces

ovulations spontanées sont à rapprocher de celles que nous avons constatées dans le chapitre des aménorrhées psychogènes, et suggèrent une étiologie semblable. Nous rapportons ces 12 observations dans le tableau suivant (Tableau VIII).

Le taux du C.P.G. varie de 2 à 9 mg. Une seule fois, on note une excrétion insuffisante (2 mg). Le taux des phénolstéroïdes varie de 10 à 50 µg, avec deux insuffisances folliculiniques à 10 et 20 µg respectivement. Les insuffisances lutéales sont donc rares : on ne peut pas attribuer l'aménorrhée à une déficience ovarienne.

d/ Dosage des 17-cétostéroïdes

Le taux des 17-cétostéroïdes varie de 1,5 à 13,5 mg. De même que dans les anorexies mentales, nous trouvons un pourcentage appréciable de cas (16 malades sur 67) où le taux de ces stéroïdes est inférieur à 5 mg. Dans le graphique suivant (figure IX), nous représentons en fonction des taux de la fraction oestrone-oestradiol (O_1+O_2) et des 17-cétostéroïdes, les 55 observations pour lesquelles il ne s'est pas produit d'ovulation spontanée.

Comme dans le chapitre des anorexies mentales, nous avons délimité trois catégories de malades :

1°- Absence d'activité oestrogénique associée à une excrétion très faible des 17-cétostéroïdes : dix malades entrent dans

Nom	Phénolst.	O_1+O_2	CPG	17-CS	Origine de l'aménorrhée	Aménorrhée depuis :
TER...Ger.	50	25	4,5	10,5	Acct.normal	15 ans
ROU...Clo.	10	6	4,5	4,5	G.E.U.	1 an
PAR...Lil.	30	12	5,5	7	Acct. normal	5 mois
LEF...Sol.	30	16	8,5	7	" "	4 ans
FAI...Ray.	45	25	5	7	" "	18 mois
DEB...Lil.	40		5	13	" "	10 mois
CLO...Fra.	20		2	5,5	" "	2 ans
BEN...Nic.	25	16	5,5	5,5	" "	5 mois
AST...Ren.	25	10	5	8	F.C. spont.	11 mois
TRO...May.	35	12	5	4	" "	1 an
GAU...Mar.	30	15	4	7,5	Acct. normal	2 ans

TABLEAU VIII

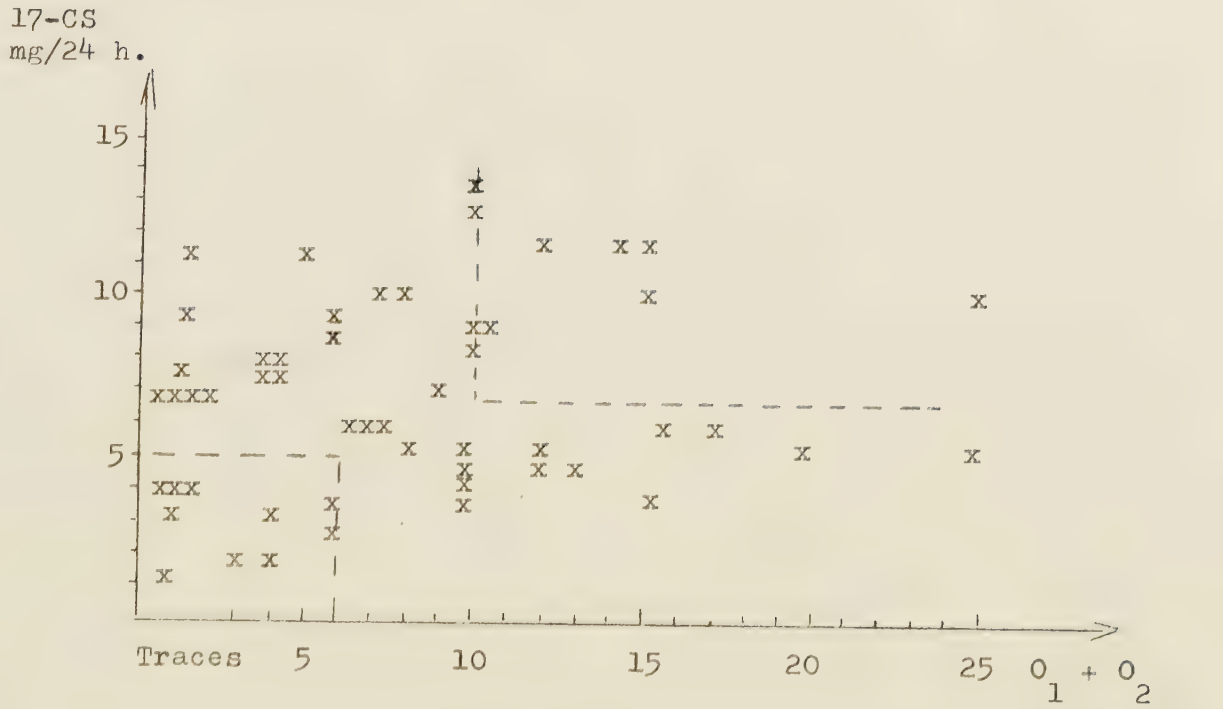


FIGURE IX

cette catégorie. Nous avons reproduit les éléments essentiels de leurs observations dans le tableau suivant (Tableau IX).

Nom	Age	O_1+O_2	17-CS	Origine de l'aménorrhée	Aménorrhée depuis:
LOU..Mad.	32	6	3,5	Acct.normal	9 mois
FAY..Jos.	30	3	2	" "	4 ans
HEI..Syl.	27	6	2,5	" "	11 mois
SYM..Nic.	27	4	2	" "	6 mois
ASS..Eve.	28	traces	1,5	" "	4 ans
GAL..Luc.	35	traces	4	" "	?
QUI..Lil.	?	traces	4	" "	2 ans
LES..Dan.	24	traces	3,5	" "	5 mois
SAG..Jea.	26	traces	3,5	" "	2 ans
GUI..Mon.	28	traces	4	" "	6 mois

TABLEAU IX

Malgré un taux normal d'hormones gonadotropes, ces malades présentent les signes cliniques et biologiques d'un hypopituitarisme. Pour l'une d'entre elles, (SAG..) l'observation rapporte que l'accouchement n'a pas été suivi de montée laiteuse, et qu'il est apparu une hypothyroïdie avec un métabolisme de base à -30 p.cent. Deux ans après, une stimulation de l'ovaire par H.C.G n'a montré aucune réponse (nous rapportons cette épreuve dans le paragraphe suivant). Il est donc logique de classer ces malades dans les formes frustres de la maladie de Sheehan, où l'atteinte hypophysaire n'a été que partielle et très vraisemblablement réversible.

2°- Zone normale d'excrétion des stéroïdes : 12 malades entrent dans cette catégorie. Il ne semble pas ici que l'on puisse trouver l'origine de l'aménorrhée dans une atteinte hypophysaire.

3°.. Zone intermédiaire de 33 malades, pour lesquelles il existe soit une insuffisance oestrogénique sans diminution du taux des 17-cétostéroïdes, soit une activité oestrogénique appréciable avec une légère diminution du taux des 17-cétostéroïdes.

Dans ces deux zones, qui comprennent la grande majorité des aménorrhées du post-partum et du post-abortum, il est difficile de parler d'insuffisance hypophysaire, même légère, compte tenu des moyens d'investigation actuels.

B - Exploration dynamique

La stimulation par H.C.G. a été pratiquée dans cinq cas, qui sont résumés dans le tableau ci-contre (Tableau X).

Nous constatons trois réponses oestrogéniques nulles ou insuffisantes (10, 15 et 21 µg d'oestrogènes totaux) et deux réponses positives (50 et 60 µg) dont l'une a présenté une ovulation avec un corps jaune pseudo-gestatif. Cet échelonnement des réponses que nous avons déja remarqué dans les aménorrhées psychogènes, est un facteur d'appréciation du degré de l'insuffisance ovarienne. Le déclenchement d'une ovulation par l'hormone chorionique suppose un certain niveau préalable de stimulation hypophysaire.

C - Conclusion

Sur 67 malades explorées, 12 seulement nous ont paru présenter un certain degré d'insuffisance hypophysaire, sans atteindre toutefois l'abolition complète de l'activité endocrine de cette glande, puisque le taux des hormones gonadotropes urinaires est resté supérieur à 3 U.S. Ces cas représenteraient la forme fruste de la maladie de Sheehan, où l'atteinte hypophysaire n'est que partielle et réversible. Nous n'avons pas recueilli de formes aiguës, où le taux des gonadostimulines urinaires est inférieur à 3 U.S.

Les autres malades, qui sont de loin les plus nombreuses, nous ont paru rejoindre la famille des aménorrhées psychogènes : l'apparition d'ovulations spontanées chez certai-

Nom	Age	Taux de base	Après H.C.G.					Ovulation et règles
		O_1+O_2	O_1+O_2	O_3	O total	PG	Pgt	
MIG...Sim.	27	10	5	5	10	Tr.	0,1	
SAG...Jea.	26	4	5	10	15	Tr.	Tr.	
TRO...Mar.	28	5	8	13	21	Tr.	0,2	
GAU...Sim.	27	10	25	25	50	6,2	2,2	+
LEC...Jea.	28	17	30	30	60	0,3	0,2	

TABLEAU X

nes d'entre elles est en faveur de cette étiologie, où une participation corticale est à mettre en cause.

L'épreuve de stimulation par H.C.G. permet d'apprécier ici encore l'état de réceptivité de l'ovaire : dans certains cas, on constatera une réponse oestrogénique normale ou satisfaisante, dans d'autres cas on stigmatisera une involution ovarienne secondaire à un défaut de stimulation, dont l'origine est soit cortico-hypothalamique, soit hypophysaire.

IV - Les aménorrhées secondaires avec hyperandrogénie cortico-surrénale

L'une des premières manifestations cliniques de l'hyperandrogénie corticosurrénale chez la femme est l'aménorrhée. Nous en avons décelé 31 cas, soit 6 p.cent des aménorrhées non ménopausiques de notre population. Ce faible pourcentage n'est cependant pas négligeable, d'autant plus que le diagnostic n'est pas toujours étayé par les symptômes classiques tels que l'hypertrichose, l'obésité ou l'hypertension. L'origine de cette hyperandrogénie est en effet très variable : hyperplasie des surrénales, maladie de Cushing, adénomes et cancers de surrénales ou encore simple hypercorticisme fonctionnel virilisant. Une étude détaillée des explorations hormonales dans ces maladies a été réalisée par A. MALMEJAC dans sa Thèse de Doctorat en Médecine (12) et nous ne ferons qu'une étude restreinte des 31 cas qui nous intéressent par le retentissement ovarien de ces hyperandrogénies.

A - Exploration statique

a/ Dosage des oestrogènes

Il est frappant de constater, chez ces malades, une activité oestrogénique de l'ovaire relativement bien conservée. Dans un seul cas, on ne retrouve que des traces d'oestrogènes dans les urines, et dans un tiers des cas, leur taux reste supérieur à 10 µg par 24 heures. Le graphique suivant (figure X) donne une idée de cette répartition.

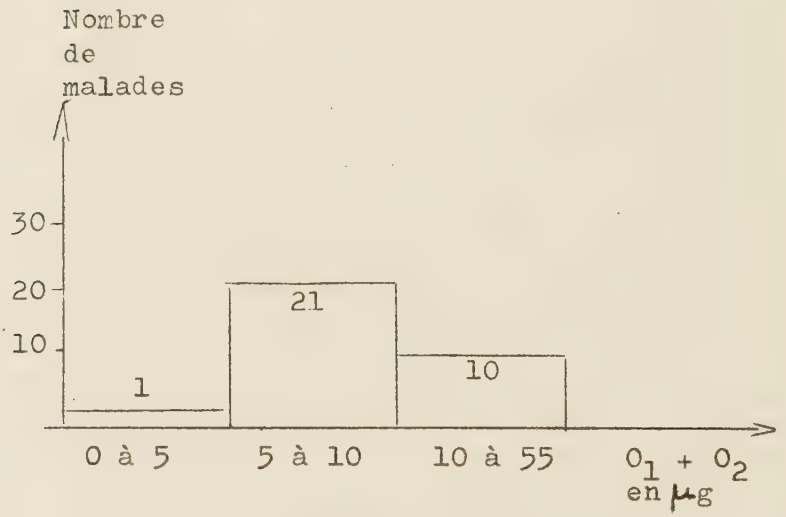


FIGURE X

b/ Dosage du complexe prégnandiol

Le taux du prégnandiol reste inférieur à 1 mg, sauf dans quatre cas où une ovulation spontanée a été constatée. Les corps jaunes explorés se sont révélés normaux, le taux du C.P.G. variant de 4,5 à 6,5 mg par 24 heures, et celui des phénolstéroïdes de 40 à 65 µg par 24 heures.

c/ Le dosage des 17-cétostéroïdes est l'examen fondamental qui permettra d'évoquer un hypercorticisme. Leurs taux varient dans nos 31 observations de 13 à 30 mg par 24 heures. Pour faire la preuve d'une origine cortico-surrénale de ces stéroïdes, une première étape indispensable est leur dosage fractionné : la déhydro-épi-androstérone (ou D.H.A.) et les 17-cétostéroïdes 11-oxygénés (fraction "C") sont d'origine exclusivement cortico-surrénale, alors que la fraction androstérone + étiocholanolone (A+E) est d'origine mixte, ovarienne et cortico-surrénale. Les taux de la D.H.A. varient de 2,5 à 13 mg (normale : 0,5 à 2,5 mg) et ceux de la fraction C de 2,5 à 5 mg (normale : 1 à 3 mg). Une augmentation du taux de la D.H.A., qui est le principal androgène surrénalien, est donc un signe certain d'hyperandrogénie cortico-surrénale. Il s'accompagne parfois d'une légère augmentation de la fraction métabolique (17-hydroxycorticostéroïdes dosés par la réaction de Porter et Silber). Dans les 31 cas que nous avons étudiés, il ne s'agissait que d'hypercorticismes fonctionnels bénins, et le taux des 17-OH n'a pas dépassé 10 mg.

Ces explorations permettent donc d'affirmer l'existence d'une hyperandrogénie surrénalienne, mais ne permettent pas d'exclure une association possible avec une hyperandrogénie ovarienne. C'est l'exploration dynamique, que nous allons étudier maintenant, qui nous permettra de la rechercher.

B - Exploration dynamique

Cette exploration consiste à freiner l'hypophyse antérieure par la Dexaméthasone :

la sécrétion des corticostéroïdes est alors très diminuée (9) et le taux résiduel de la fraction A+E provient en quasi totalité de l'ovaire. La standardisation de l'épreuve a permis à M.F. JAYLE de donner comme limite supérieure de ce taux résiduel 2,5 mg (10). L'efficacité du freinage est vérifiée par le dosage des 17-hydroxycorticostéroïdes (17-OH) dont le taux résiduel ne doit pas dépasser 1,5 mg. L'association de ce freinage à la stimulation de l'ovaire par H.C.G. a le mérite d'accentuer l'augmentation de la fraction A+E dans les hyperandrogénies ovariennes, et d'explorer la réponse oestrogénique à cette stimulation.

Pour nos 31 observations, 17 épreuves ont été réalisées : trois avec la Dexaméthasone (DXM) seule, et 14 en association avec H.C.G. L'ensemble des résultats figure dans le tableau ci-contre (Tableau XI).

Dans tous les cas, les taux des 17-cétostéroïdes et de la D.H.A. mettent en évidence une hyperandrogénie surrénalienne. Les trois épreuves de freinage ont mis en évidence un seul cas d'hyperandrogénie ovarienne associée (CAY...), les 14 épreuves de stimulation-freinage en ont révélé quatre (DEC..., GHI..., LEJ..., et MAH...).

D'autre part, la réponse oestrogénique à la stimulation par H.C.G. se situe entre 15 et 60 μg : deux fois seulement, on a trouvé une réponse faible (15 et 22 μg) et une seule fois, l'épreuve a déclenché une ovulation (FRA...).

Nom	Age	Taux de base						
		Phénolst.	O_1+O_2	O_3	CPG	17-CS	DHA	A-
ADA...	30		6			24,5	8,9	9
BES...	29	40			4,5	17,5	6,7	6
CHA...	18		7			13	4	
CAY...	20		20	10		23,5	3,9	14
COP...	26		Tr.			25	12	10
DER...	21	55	30	25	5,5	13	3	
DUB...	28		10			18	6,5	8
LAF...	30		6			17,5	9	2
LEC...	21		8			26	3	18
MER...	19		10			17	3	10
MIS...	30		10			24	4,4	12
MOU...	27		8	12		13,5	3	6
RID...	24		15	15		18	8,6	9
ROG...	22	35	30			13,5	3	
SEV...	30		30	13		16,5	3	8
SUT...	20		10	5		19	3	11
LAC...	30	65	55		4,5	14	3,5	4
CHA...	21		40	15	6,5	20	10	6
DAN...	21		6			15	3,5	
DEC...	23		10	8		15,5	5	8
FRA...	30					18,5	5	9
JAM...	22	20	15			13	4,5	6
LAV...	19		10	10		16,5	3	11
LHO...	24		6			18,5	3	9
SPE...	19		10			30	13	12
BER...	15		6			20	3	
DEC...	22		12			21	3	13
GHI...	19		6			15,5	3	6
LEJ...	16		10			18,5	3,2	11
MAH...			8			13,5	3	9
MAS...	28	10				16	5	

TAB

			Taux après HCG + DXM				
-E	"C"	17-OH	O_1+O_2	O_3	Pg	Pgt	A+E
5	3,1	7					
7	2,5						
6	4,5	10	(DXM seule)				5,5
	3	6					
		4,5					
5	2,5	4,5					
6	2,5	4,5					
1	3,7	5,5	(DXM seule)				2,2
2	3,4	8,5					
4	4,6	8	(DXM seule)				0,9
3	3						
9	3,4						
8	5	8					
	5	8,5					
	3	5					
	2,5	6	25	35	Tr.	0,6	2
					Tr.	0,2	1,7
	2,5	7,5	15	20	0,2	0,6	2
	3,7		16	25	3,2	0,7	2
	2,2	5,5	12	10	Tr.	0,2	2
6	4	6,5	10	30	Tr.	Tr.	2
7	3,7	5,5	17	20	Tr.	0,3	2,2
	4	6,5	10	5	Tr.	0,2	1,3
			21	12	Tr.	0,2	2,3
	4,5	5,5	20	15	Tr.	0,5	3,5
5	4,5	5	15	15	Tr.	0,6	2,9
	3,3		25	30	Tr.	0,5	4,5
3	3,2	5,5	15	45	Tr.	0,6	3,4
			12	15	Tr.	0,3	1

EAU XI

C - Conclusion

L'hyperproduction d'androgènes surrénaliens, dont le plus important est le sulfate de D.H.A., est à l'origine des 31 aménorrhées secondaires que nous avons étudiées. Le dosage des 17-cétostéroïdes et de la D.H.A. urinaires est fondamental dans l'exploration de ces aménorrhées. Nous n'avons recueilli que des hypercorticismes fonctionnels, ce qui n'exclut pas l'existence de formes plus graves, d'origine surrénale ou hypophysaire. Par contre, les épreuves que nous avons décrites permettent de mettre en évidence une association possible à une hyperandrogénie d'origine ovarienne, dont le diagnostic est capital pour le thérapeute : dans ces cas, un simple traitement par la Dexaméthasone sera insuffisant, il faudra lui associer un blocage de la fonction ovarienne par les gestagènes anti-LH.

D'autre part, il est frappant de constater chez nos malades la conservation d'une activité oestrogénique appréciable des ovaires. Le taux de base des oestrogènes est dans tous les cas sauf un celui que l'on trouve dans la première partie du cycle. Leur taux après stimulation par l'hormone chorionique montre une réponse positive dans 11 cas sur 13.

V - Les aménorrhées secondaires avec hyperandrogénie ovarienne

Les 41 cas d'hyperandrogénies ovariennes que nous avons recueillies représentent 8 p.cent de notre population. Leur diagnostic biochimique ne peut être réalisé que grâce à

l'épreuve de stimulation-freinage standardisée par M.F. JAYLE (10 et 11). Une étude très complète de ce problème a été faite par R. ENGLER dans sa thèse de Doctorat en Médecine (3). Sur 400 cas d'hyperandrogénies ovariennes, 39 seulement présentaient une aménorrhée. Nous n'avons pas repris cette étude dans ce travail.

VI - Les aménorrhées de la grossesse

Nous avons relevé 21 cas d'aménorrhées secondaires imputables à une grossesse non diagnostiquée, soit 5 p.cent de notre population. Ce chiffre est très faible, et n'est probablement pas comparable avec celui que l'on pourrait établir dans une consultation externe de gynécologie. En effet, les dossiers que nous avons examinés sont ceux de femmes pour lesquelles des dosages hormonaux ont été prescrits, et, par conséquent, la population en est restreinte.

A - Pour quelles raisons la grossesse a-t-elle été ignorée ?

Le tableau XII résume l'ensemble des 21 observations.

1°- Dans deux cas (TRE... et CAV...), les patientes sont célibataires, et le simple interrogatoire n'a pas suffi à faire évoquer l'existence d'une grossesse.

2°- Dans 11 cas, l'existence antérieure d'une spanioménorrhée ou d'une aménorrhée de plusieurs mois a masqué l'aménorrhée gravidique. Trois fois, il s'agissait d'une

Nom	Age	H.M.G.	Phénolst.	O_1+O_2	C.P.G.	Renseignements cliniques	Aménorrhée depuis:
AUV..	28	sup à 80	16.140		43	spanioménorrhée Iaire	2 ans
HOS..	32	sup à 80+FH	3.870		17	" "	5 mois
HAT..	30	sup à 80	3.755		15	kyste ovaire ?	5 mois
PEU..	25	sup à 80+FH	3.425		?	après césarienne	4 mois
COS..	26	sup à 80	705		8,4	obésité (102kg)	3 mois
PHE..	28	sup à 40+FH	635		6,4	obésité (94 kg)	3 mois
GRO..	21	sup à 80+FH	330		7		2 mois
TRE..	17	sup à 80+FH	325		14	célibataire	3 mois
COL..	30	sup à 80+FH	280		7,5		5 mois
BOC..	21	sup à 80	250		9		6 mois
FAB..	32	sup à 80	220		11		2 mois
KES..	26	sup à 80+FH	200		10	spanioménorrhée Iaire	1 mois
CHA..	30	sup à 40	190		15	am.du post-partum	5 mois
EST..	30	sup à 80+FH	165		4	obésité(89 kg)	5 mois
MON..	18	sup à 80	120		8		5 mois
DUM..	23	sup à 80	75		10	12e j.du pl. thermique	2 mois
BAR..	23	sup à 80+FH		60	10		10 mois
PAS..	30	sup à 80+FH	60		4		7 mois

PAI..	21	sup à 80+FH		30	5,1	am. du post partum	4 mois
CAV..	23	sup à 80+FH	?	?	?	célibataire	3 mois
SCA..	30	sup à 80+FH	?	?	?		3 mois

TABLEAU XII

aménorrhée du post-partum.

3°- Dans trois cas, une obésité importante n'a pas permis à l'examen clinique de poser le diagnostic de grossesse.

4°- Dans 17 cas sur 21, il s'agissait de grossesses de moins de trois mois, où l'augmentation du volume de l'utérus n'est pas considérable. Les cas des quatre premières patientes sont plus déroutants : une grossesse à terme et trois grossesses de 5 mois n'ont pu être décelées cliniquement. Et pourtant, les taux des phénolstéroïdes montrent bien qu'il s'agissait de grossesses normales. Pour l'une de ces malades, un kyste de l'ovaire était soupçonné.

5°- Le cas DUM... est particulier : après une aménorrhée de deux mois, des cycles artificiels sont instaurés, et ceux-ci déclenchent une ovulation, objectivée par un décalage thermique. Les dosages hormonaux, pratiqués le 12e jour du plateau thermique, ont permis un diagnostic de grossesse particulièrement précoce, impossible à faire cliniquement.

6°- En ce qui concerne les cas PAS.. et PAI.., les taux des oestrogènes indiquent qu'il s'agit de grossesses très récentes également, précédées d'une période d'aménorrhée de 7 et 4 mois.

B - Sur quels critères affirmer l'existence d'une grossesse en évolution ?

La présence de H.C.G. dans les urines, objectivée par une réaction biologique de gros-

sesse quelconque, est suffisante pour affirmer l'existence d'une sécrétion choriale. Mais, il faut que l'interrogatoire et l'examen clinique amènent le médecin consulté à prescrire cet examen. Il est évidemment impensable de prescrire systématiquement pour toute aménorrhée la recherche biologique d'une grossesse. C'est donc l'exploration de l'aménorrhée, et plus particulièrement des sécrétions ovariennes et hypophysaires, que recherchera le praticien.

1°- Le dosage des gonadostimulines urinaires

Les techniques d'extraction et de purification des gonadostimulines urinaires, telles qu'elles sont pratiquées actuellement, permettent d'obtenir dans un volume réduit, aussi bien les gonadostimulines hypophysaires que celles d'origine choriale (ou H.C.G.) La différenciation qualitative de ces hormones chimiquement voisines ne sera possible que sur l'animal :

- chez la Souris femelle impubère, les gonadostimulines hypophysaires entraîneront simplement une augmentation des volumes des cornes utérines. Si l'extrait injecté contient également H.C.G., l'autopsie de l'animal montrera en plus la présence de follicules hémorragiques ("F.H.") à la surface des ovaires, et l'augmentation du volume des cornes utérines sera nettement supérieure ;

- chez la Lapine vierge, seule H.C.G. entraînera une ovulation, objectivée par la présence de follicules hémorragiques à la surface des ovaires.

Quel sera donc le résultat d'un dosage de

gonadostimulines pratiqué chez une femme aménorrhéique dont la grossesse n'est pas soupçonnée ? On trouvera un taux de gonadostimulines augmenté (supérieur à 80 U.S.) et la présence de follicules hémorragiques sur l'ovaire. Cette dernière constatation est le signe biologique indubitable de la présence de H.C.G. dans les urines, mais elle n'attire pas toujours l'oeil de l'expérimentateur. Ainsi, dans les 21 grossesses que nous avons relevées, cette constatation n'a été réalisée que 13 fois.

2°- La courbe ménothermique

On sait que le plateau thermique post-ovulatoire est le témoin de la sécrétion lutéale, et que sa durée varie de 10 à 16 jours. La persistance du plateau après ce délai est donc un fidèle témoin de l'existence d'un corps jaune devenu gestatif.

3°- Le dosage des oestrogènes

A partir de quel taux de phénolstéroïdes peut-on conclure à une grossesse ? En principe, chez une femme réglée, au plus fort de la sécrétion ovarienne (phase pré-ovulatoire et cinquième jour du plateau thermique), le taux des phénolstéroïdes urinaires ne dépasse pas 60 µg par 24 heures. Il faut cependant être prudent, et se méfier :

- de certaines hyperandrogénies ovariennes ou de certaines dégénérescences micropolykystiques où l'excrétion des oestrogènes peut être très augmentée ;

- de certaines thérapeutiques hormonales à base d'oestrogènes naturels qui ont pu être

prescrits à la malade, et dont les métabolites urinaires sont dosés par la réaction de Kober ;

- de certaines insuffisances folliculiniques du corps jaune gestatif où l'on trouvera inversement des taux d'oestrogènes urinaires très faibles. C'est précisément le cas pour les deux patientes PAS... et PAI..., chez lesquelles le seul dosage des oestrogènes n'aurait pas permis d'évoquer une grossesse à son début, mais où l'apparition de follicules hémorragiques sur les ovaires de Souris a montré la présence de H.C.G. dans les urines.

4°- Le dosage du complexe prégnandiol

Le taux du C.P.G. dépasse 5 mg lorsque le corps jaune devient gestatif. Cependant, chez les deux patientes PAS... et PAI.., pour lesquelles nous avions déjà constaté une insuffisance folliculinique, il existe aussi une insuffisance lutéale, et on ne trouve que respectivement 4 et 5,1 mg de C.P.G.

C - En conclusion, on voit que le principal élément permettant de conclure à l'origine gravidique de l'aménorrhée est l'élimination urinaire de H.C.G. : la mise en évidence de cette hormone peut être fortuite au cours d'un simple dosage de gonadostimulines, on peut la confirmer en pratiquant un dosage utilisant soit la réaction de Friedmann sur la Lapine, soit la réaction de spermiation de la Grenouille, soit une réaction immunologique.

VII - Les aménorrhées secondaires avec insuffisance ovarienne et hypergonadotropinurie

Dans la courbe de fréquence des hypergonadotropinuries en fonction de l'âge, que nous avons établie au début de ce travail, il apparaissait clairement qu'avant l'âge de 30 ans le pourcentage des cas où le taux des gonadostimulines urinaires était supérieur à la normale ne pouvait être imputable à la ménopause physiologique. De nombreux auteurs rangent ces aménorrhées dans le cadre des "ménopauses précoces" : ce terme, dans la mesure où il présume d'un phénomène physiologique, nous a semblé impropre à la dénomination de ces cas, et nous avons préféré le réserver aux hypergonadotropinuries survenant après la trentaine. Entre 15 et 30 ans, le terme d'involution ovarienne primitive nous semble davantage exprimer la notion pathologique inhérente à ce phénomène. NETTER qualifie ces aménorrhées d'ovarioplégiques. Quoiqu'il en soit, dans les deux cas, il s'agit d'une aménorrhée d'origine ovarienne, avec disparition définitive de la lignée germinative. Ce chapitre établit donc une transition entre les aménorrhées secondaires non ménopausiques et la ménopause naturelle.

L'origine de ces involutions ovariennes est souvent obscure. Parfois une atteinte par le virus ourlien figure dans les antécédents, mais la plupart du temps aucune notion de ce genre ne peut être retrouvée. L'hypergonadotropinurie est-elle la conséquence d'une mise au repos prolongée des ovaires, est-elle secondaire à un défaut de régulation hormonale hypothalamo-hypophysaire comme dans le cas des aménorrhées psycho-

gènes ? On ne peut que faire des hypothèses dans ce domaine. Cependant, il faut remarquer que, si l'aménorrhée psychogène représente un pourcentage important des aménorrhées secondaires de la femme jeune, l'hypergonadotropinurie est beaucoup plus rare : les 52 cas que nous avons relevés ne représentent que 10 p.cent de notre population. Il semble donc difficile d'établir entre les deux une relation de cause à effet systématique.

A - Exploration statique

a/ Dosage des gonadotropines

La réaction biologique est toujours positive à 40 U.S., et même souvent à 80 U.S. Il est de règle de vérifier l'hypergonadotropinurie par un deuxième dosage, et par un troisième si les résultats ne concordent pas. L'absence de follicule hémorragique à la surface des ovaires de souris injectées doit être constatée, afin d'éliminer une interférence possible avec l'hormone chorionique.

b/ Dosage des oestrogènes

Le taux de la fraction oestrone-oestradiol est inférieur à 5 µg dans 40 cas, et compris entre 5 et 10 µg dans 12 cas. Jamais il n'a dépassé 10 µg (figure XI).

Nous retrouverons une répartition similaire du taux des oestrogènes dans les ménopauses, et ceci est l'un des points communs entre ces deux catégories d'aménorrhées.

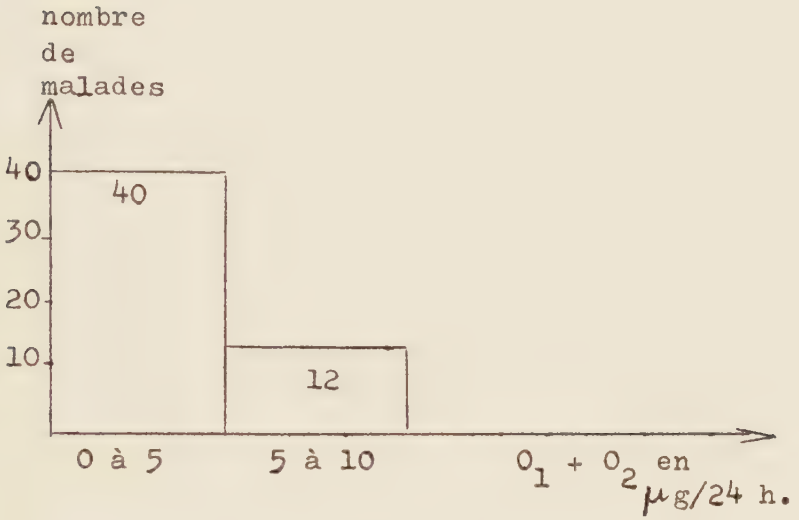


FIGURE XI

c/ Le taux du prégnandiol est resté constamment inférieur à 1 mg ; aucune ovulation spontanée n'a été constatée. Ce fait est en accord avec l'hypothèse selon laquelle la lignée germinative serait définitivement abolie.

B - Exploration dynamique

L'épreuve de stimulation par H.C.G. a été pratiquée chez 7 malades. Les résultats sont rapportés dans le tableau XIII.

La réponse oestrogénique ne dépasse pas 25 μ g, et aucune ovulation n'a été provo-

Nom	Age	Base	Après H.C.G.				
		O_1+O_2	O_1+O_2	O_3	O total	Pg	Pgt
GAU..Mon.	30	Tr.	Tr.	Tr	Tr.	Tr.	0,2
JOL..Cha.	20	Tr.	Tr.	Tr	Tr.	Tr.	Tr.
BEA..Jea.	26	7	5	9	14	0,3	0,2
RAU..Pie.	22	6	5	10	15	Tr.	Tr.
KRI..Joe.	19	5	4	15	19	Tr.	0,8
NOC..Con.	28	Tr.	12	10	22	Tr.	0,1
FOI..Joe.	30	5	10	15	25	Tr.	0,2

TABLEAU XIII

quée par l'épreuve. Dans deux cas, il n'a même pas été possible de détecter la présence d'oestrogènes dans les urines après l'épreuve.

D'autre part, l'hormone chorionique n'a provoqué aucune ovulation, bien que le niveau sécrétoire de l'hypophyse soit supérieur à la normale.

C - Conclusion

L'absence d'activité oestrogénique des ovaires, l'absence d'ovulation spontanée et l'absence de réponse à la stimulation par H.C.G. sont autant d'arguments prouvant la

disparition de la lignée germinative dans les aménorrhées hypergonadotropinuriques de la femme jeune.

Etant donné l'âge des patientes, il nous semble impropre de mettre en cause une ménopause précoce, terme dont la définition même implique un phénomène naturel et physiologique. Il est plus logique de faire intervenir une atteinte pathologique de la lignée germinative, bien qu'elle soit souvent impossible à démontrer. Le résultat, sur le plan biologique, est cependant le même, tant pour le taux des gonadostimulines urinaires que pour l'excrétion des stéroïdes ovariens.

-:-

CHAPITRE II

-:-

LA PREMENOPAUSE ET LA MENOPAUSE

-:-

Si l'interruption brutale du cycle ovarien chez la femme après trente ou quarante années d'activité génitale est bien connue cliniquement, son déterminisme sur le plan hormonal est encore dans l'ombre et n'est qu'un ensemble d'hypothèses.

Nous nous proposons d'étudier 836 dossiers de patientes âgées de 30 à 60 ans d'après les dosages hormonaux qui ont été pratiqués, et d'en tirer les conclusions qui s'imposent.

I - Etude de l'établissement de la ménopause

Une enquête ne tenant compte que du taux des hormones gonadotropes urinaires chez les patientes âgées de plus de 30 ans permet de faire une première classification en trois catégories :

- femmes réglées avec un taux de gonadostimulines urinaires inférieur à 40 U.S. Il s'agit de femmes en activité génitale normale.

- femmes réglées avec un taux de gonadostimulines urinaires supérieur à 40 U.S. Il

s'agit de préménopauses.

- aménorrhées définitives avec hypergonadotropinurie. Il s'agit de ménopauses confirmées.

Dans chaque catégorie, les malades sont classées en fonction de leur âge par tranches de 5 années. Pour chaque tranche, on établit le pourcentage de chacune des trois catégories définies plus haut. Le schéma suivant (figure XII) donne un aperçu du résultat obtenu.

I°- On trouve dès l'âge de 30 à 35 ans un pourcentage notable de ménopauses précoces. Le pourcentage des femmes en activité génitale reste cependant le plus important.

2°- A partir de 55 ans, la totalité des patientes examinées sont ménopausées.

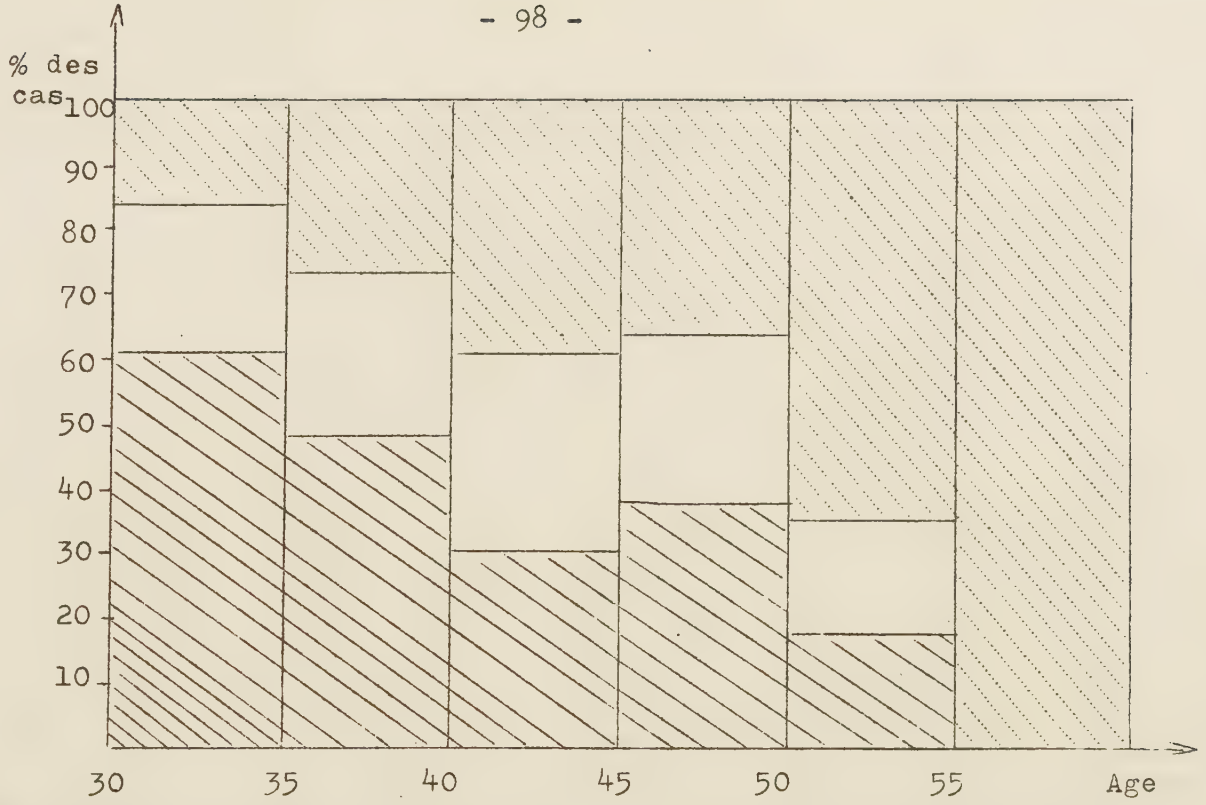
3°- Pour chaque tranche d'âge, il existe une fraction variant de 15 à 30 p.cent de préménopauses. On peut donc caractériser valablement l'état préménopausique que nous nous proposons d'étudier maintenant en détail.

II - La préménopause

Nous avons extrait de nos dossiers 138 cycles préménopausiques pour lesquels des explorations hormonales du corps jaune ont été pratiquées le cinquième jour du plateau thermique.

a/ Dosage des hormones gonadotropes

Cliniquement, spanioménorrhée et oligomé-



Femmes réglées, H.M.G. inf. à 40 U.S.

Femmes réglées, H.M.G. sup. à 40 U.S.

Aménorrhées, H.M.G. sup. à 40 U.S.

norrhée sont les symptômes qui amènent la patiente à consulter dans 60 à 70 p.cent des cas. L'existence de signes subjectifs est beaucoup plus rare (10 p.cent des cas environ) et ceci montre bien qu'à cette période l'hypergonadotropinurie est instable, voire intermittente. Il est en effet fréquent de constater chez une même patiente que pour plusieurs dosages pratiqués à quelques semaines d'intervalle la réaction biologique à 40 U.S. est tantôt franchement positive, tantôt franchement négative, tantôt positive pour une ou deux souris sur trois. C'est le point particulier qui nous semble être l'apanage de la préménopause.

b/ Etude des stéroïdes ovariens

1°- Cycles anovulaires

Il existe une quantité notable de cycles anovulaires dans la préménopause. Nous en avons constaté 17 parmi les 138 cycles étudiés, soit une proportion de 12 p.cent. L'absence de décalage thermique et de prégnandiol dans les urines en sont les témoins, et ces femmes sont souvent amenées à consulter pour stérilité primaire ou secondaire (certaines d'entre elles n'ont pas 35 ans).

Le taux des oestrogènes, dont le dosage a été pratiqué quelques jours avant les règles, varie de 5 à 50 μ g. Dans 7 observations, il ne dépasse pas 15 μ g, mais il est frappant de constater que dix de ces patientes excrètent par 24 heures de 20 à 50 μ g de phénolstéroïdes. Il existe donc encore chez elles une activité oestrogénique importante, même en l'absence de maturation folliculaire. Cette dissociation entre

l'activité endocrine et l'activité germinative de l'ovaire s'explique à notre avis par l'épuisement du capital germinatif qui devient incapable d'assurer la maturation d'un follicule, et par l'augmentation de la stimulation hypophysaire qui accroît la production d'oestrogènes par un ovaire qui n'est pas encore atteint par la sclérose définitive de la ménopause.

L'absence d'ovulation dans la préménopause n'est pas un phénomène aussi fréquent qu'on aurait pu le croire. Il faut cependant apporter une restriction importante : les dossiers que nous avons examinés n'ont étudié pour chaque malade qu'un ou deux cycles, et il n'est pas impossible qu'une étude sur 10 ou 15 cycles successifs ait montré un pourcentage plus important d'anovulations.

2°- Cycles ovulaires

L'étude globale de nos 138 cycles nous a montré les anomalies suivantes :

- insuffisances folliculiniques isolées : 5%
- insuffisances lutéales isolées :18%
- insuffisances folliculo-lutéiniques :43%
- hyperfolliculinies :13%

Ce qui frappe, à l'examen de ces chiffres, c'est la déficience prépondérante de l'activité progestative du corps jaune que l'on a retrouvée chez 85 patientes (61 p.cent des cas). D'autre part, dans 13 p.cent des cas, il existe une hypersécrétion oestrogénique avec une élimination urinaire variant de 45 à 75 µg par 24 heures. Cette hyperoestrogénie préménopausique est bien connue des gynécologues, elle est à l'origine de certains

symptômes classiques tels que les métrorragies.

Les résultats des dosages des phénolstéroïdes et du complexe prégnandiol sont reproduits dans la figure XIII, où nous avons classé les dossiers par tranches d'âge de 5 années.

Nous constatons encore le rôle important que semble jouer l'insuffisance lutéale : alors que le pourcentage des insuffisances folliculiniques reste relativement constant de 30 à 50 ans, le taux du prégnandiol urinaire décroît progressivement avec l'âge. Les pourcentages d'insuffisances lutéales sont les suivants :

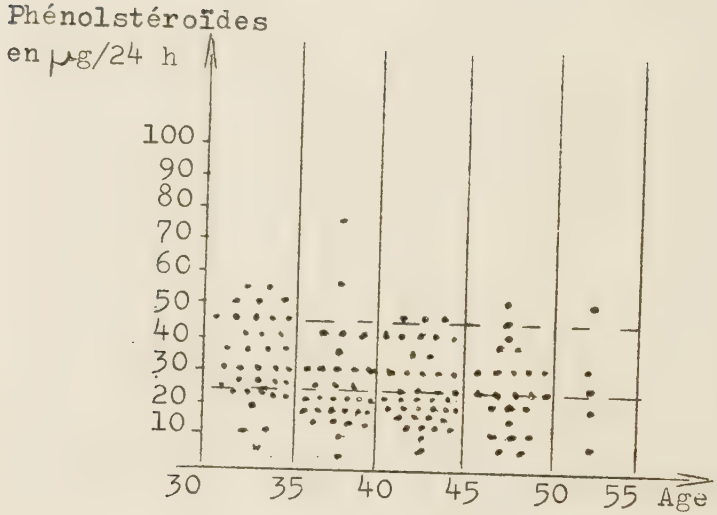
- de 30 à 35 ans ..... 40 %
- de 35 à 40 ans ..... 63 %
- de 40 à 45 ans ..... 70 %
- de 45 à 55 ans ..... 76 %

Il semble donc que le vieillissement du tissu ovarien se manifeste sur le plan hormonal par une diminution de l'activité progestative.

3°- Comparaison des 138 corps jaunes préménopausiques avec 164 corps jaunes non préménopausiques, chez des femmes du même âge.

Les pourcentages des différentes anomalies sont consignés dans le tableau ci-contre (Tableau XIV).

Tout d'abord, nous avons constaté l'existence de cycles anovulaires dans une proportion de 4 p.cent (soit trois fois moins que


Phénolstéroïdes
en µg/24 h
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
30
35
40
45
50
55
Age

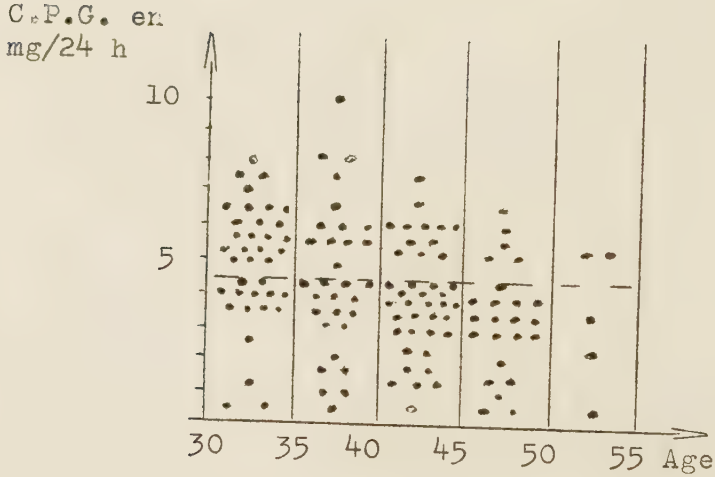

C.P.G. en
mg/24 h
10
5
30
35
40
45
50
55
Age

FIGURE XIII

	corps jaunes préménopausiques	corps jaunes non préménopausiques
Cycles anovulaires	12 %	4 %
Hyperfolliculinie	13 %	13 %
Insuf.folliculin.	53 %	43 %
Insuf.lutéales	61 %	51 %

TABLEAU XIV

dans les cycles préménopausiques) et 13 p. cent d'hyperfolliculinie (soit le même chiffre).

Les pourcentages d'insuffisances folliculiniques et d'insuffisances lutéales en fonction de l'âge dans les deux catégories de cycles ne montrent pas de différences significatives dans le cas du C.P.G., alors que les insuffisances folliculiniques sont significativement plus abondantes dans les cycles préménopausiques à partir de 40 ans.

C - Conclusion

Ces résultats font ressortir le tarissement progressif des activités lutéales avec l'âge, mais la comparaison des fonctions sécrétoires des corps jaunes préménopausiques avec celles des corps jaunes non préménopausiques est insuffisante pour expliquer l'hypergonadotropinurie. Il semble donc nécessaire de

faire intervenir un autre facteur ovarien, dont la disparition entraînerait une hypersécrétion hypophysaire. Est-ce le potentiel germinatif ou un autre facteur encore inconnu ? La question reste posée.

III - La ménopause

Le taux des hormones gonadotropes est constamment supérieur à 80 U.S. jusqu'aux âges les plus avancés de la vie. Il existe cependant des exceptions pathologiques à cette règle : c'est le cas des grandes dénutritions du vieillard où l'on trouve fréquemment des insuffisances hypophysaires, des cancers de l'hypophyse (craniopharyngiomes) et, bien entendu, des malades ayant subi antérieurement une hypophysectomie.

Les taux des stéroïdes ovariens et surrénaliens sont effondrés. L'intérêt diagnostique et pronostique de ces résultats n'offrant pas matière à discussion, il nous a paru inutile d'étendre davantage ce chapitre.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Dans ce travail, nous avons étudié à l'aide de 1.354 dossiers de malades les renseignements que peut fournir une exploration hormonale dans les aménorrhées secondaires.

Au cours de ces aménorrhées, le résultat du dosage des hormones gonadotropes urinaires, comparé à l'âge de la patiente, oriente le diagnostic. Il nous a permis une première classification.

Désireux d'éliminer les troubles pubertaires, nous avons limité l'âge inférieur de nos malades à seize ans.

I - Les aménorrhées avec insuffisance de la fonction gonadotrope de l'hypophyse

Dans l'anorexie mentale, l'amaigrissement par refus de nourriture entraîne le ralentissement du métabolisme général, et devient une cause de l'abaissement de la sécrétion hypophysaire. Les fonctions gonadotrope et corticotrope sont quasiment abolies, on constate également une mise au repos des glandes cibles, l'ovaire, la corticosurrénale et la thyroïde. Le taux des gonadotropines urinaires n'est inférieur à 3 U.S. que dans la phase aiguë de la maladie. Dans ces conditions, on ne retrouve plus dans les urines

que des traces d'oestrogènes et de 17 cétostéroïdes. Cet état est réversible, et la récupération est bonne si le traitement associe la réalimentation à la psychothérapie. On constate alors une amélioration clinique (reprise de poids) et biologique (hormones gonadotropes et stéroïdes urinaires).

Dans les aménorrhées du post-partum et du post-abortum, il existe une graduation dans l'atteinte nécrotique de l'ante-hypophyse. Si elle est totale, elle est grave sur le plan clinique et irréversible : c'est la maladie de Sheehan. Le taux des gonadotropines urinaires est alors inférieur à 3 U.S. Cette forme est rare, on rencontre le plus souvent les formes frustes ; dans ces cas, le taux des hormones gonadotropes urinaires est souvent normal (supérieur à 3 U.S. et inférieur à 40 U.S.). Le taux des 17-cétostéroïdes donnera une idée de l'atteinte hypophysaire. Parfois, l'aménorrhée n'est pas due à une atteinte nécrotique, même partielle, de l'hypophyse, mais à l'état psychique particulier créé chez certaines femmes par la naissance: ces cas rejoignent le tableau clinique des aménorrhées psychogènes.

II - Les aménorrhées sans insuffisance hypophysaire

Ce groupe est en majorité composé des aménorrhées psychogènes de la jeune fille. Si aucune cause organique n'a pu être mise en évidence par un examen clinique approfondi, l'exploration hormonale permettra d'évaluer la gravité de l'atteinte ovarienne.

Le taux des gonadotropines urinaires montre qu'il

n'existe pas d'insuffisance hypophysaire caractérisée. Les stéroïdes surrénaliens (représentés en grande majorité par les 17-CS) ne sont pas abaissés. On attribue la mise au repos de l'ovaire à un trouble du rythme d'origine hypothalamo-hypophysaire. L'épreuve de stimulation par H.C.G., pratiquée dans un but diagnostique, permet dans quelques cas de constater l'apparition d'une ovulation suivie d'un corps jaune sécrétant. Ces considérations permettent de penser, à juste titre, que c'est l'activité cyclique de l'hypophyse, régie par les centres supérieurs, qui fait défaut dans cette catégorie d'aménorrhées.

On rencontre également les aménorrhées des hyperandrogénies ovariennes et surrénaliennes. L'influence d'une hypersécrétion d'androgènes, quelle que soit son origine, sur le cycle ovarien n'est plus à démontrer. Ici, l'exploration biochimique est capitale : l'épreuve de stimulation-freinage de M.F. JAYLE, le dosage des 17-cétostéroïdes fractionnés apportent une certitude au diagnostic, qui n'est pas toujours étayé par le virilisme pilaire.

III - Les aménorrhées secondaires hypergonadotropinuriques

L'hypergonadotropinurie est une conséquence de la mise au repos définitive des ovaires. On l'observe dans les insuffisances ovariennes primitives, dans la ménopause et la castration. Il ne semble pas que l'effondrement des oestrogènes circulants soit un phénomène suffisant pour lever un éventuel "feed back" de l'ovaire sur l'hypophyse. En effet il est fréquent de constater dans les

aménorrhées psychogènes un effondrement, voire une disparition quasi totale, des oestrogènes pendant de longs mois, sans pour cela que l'hypophyse ne s'emballe.

Dans l'établissement de la ménopause, notre étude montre bien qu'il existe trois stades :

- Dans un premier temps, on observe une augmentation des gonadostimulines urinaires, alors que persiste un cycle ovarien normal, avec ovulation et corps jaune sécrétant. Cependant, l'hypergonadotropinurie est inconstante d'un dosage à l'autre, et on observe parfois une hyperoestrogénurie.

- Dans un deuxième temps, l'hypergonadotropinurie est constante, et la spanioménorrhée confine à l'aménorrhée. Le taux des oestrogènes est encore appréciable.

- Enfin, le dernier stade correspond à l'état ménopausique proprement dit. Le taux des gonadostimulines urinaires dépasse 80 U.S., et ceci jusqu'aux âges les plus avancés de la vie.

Il semble que le déterminisme de ce phénomène soit non pas un effondrement préliminaire des oestrogènes, mais la diminution, puis la disparition du potentiel germinatif de l'ovaire. L'âge où apparaissent les premiers symptômes de la ménopause est très variable. Il existe des préménopauses précoces dès l'âge de trente ans : il est souvent difficile de distinguer ces cas des insuffisances ovariennes primitives. L'examen clinique et la notion d'antécédents familiaux permettront de trancher.

Après castration chirurgicale ou radiothérapique, l'hypergonadotropinurie est immédiate et maximale : ceci est encore un argument en faveur de l'hypothèse que nous proposions ci-dessus.

Ces données montrent bien l'intérêt diagnostique et pronostique des dosages hormonaux pratiqués au cours des aménorrhées secondaires. Le taux des hormones gonadotropes urinaires permet à lui seul d'orienter utilement le médecin. Les dosages des stéroïdes ovariens et surrénaliens compléteront dans certains cas le bilan hormonal.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : M.-F. JAYLE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

REFERENCES

-:-

1 - BECKER K.L., ALBERT A.
J. Clin. Endocr. Métab. 1965, 25, 962-974.

2 - COURRIER R., JUTISZ M.
Etudes d'Endocrinologie : les Gonadotropines.
Hermann, éd., Paris, 1961.

3 - ENGLER R.
Diagnostic biochimique de l'hyperandrogénie ovarienne.
Thèse de Médecine, Paris, 1965.

4 - FUKUSHIMA M.D., STEVENS P.D., GANTT M.D., VORYS M.D.
J. Clin. Endocr. Metab., 1964, 24, 205-213.

5 - Les Gonadotrophines en gynécologie.
XXIe Assises françaises de Gynécologie, Masson éd., Paris 1962.

6 - HENRY R.
Ann. Méd. Reims, 1964, I, 177-188.

7 - JAYLE M.F.
Analyse des stéroïdes hormonaux.
Masson éd. Paris, 1962.

8 - JAYLE M.F.
In l'insuffisance lutéale.
Rapports de la VIIe Réunion des Endocrinologistes de langue française, Beyrouth 1963, Masson éd. Paris 1963.

9 - JAYLE M.F., DECOURT J., MAUVAIS-JARVIS P. MICHARD J.P.
Presse Méd. 1960, 68, 1923-1925.

10 - JAYLE M.F., SCHOLLER R., MAUVAIS-JARVIS P., SZPER M.
Clin. Chim. Acta, 1962, 7, 322-333.

11 - JAYLE M.F.
Rev. de Méd. 1962, 3, 495-511.

12 - MALMEJAC A.
Contribution à l'étude des applications cliniques du fractionnement des 17-cétostéroïdes.
Thèse de Médecine, Paris 1965.

13 - NETTER A., LUMBROSO P.
Aménorrhées, dysménorrhées.
Baillière éd., Paris 1962.

14 - ROSEMBERG E., KELLER P.J.
J. Clin. Endocr. Métab. 1965, 25, 1262-1274.

15 - SAVARD K., MARSH J.M., RICE B.F.
Rec. Progr. Horm. Res. 1965, 21, 285-365.

16 - SHEEHAN H.S.
Rev. Lyon. de Méd. 1963, 12, 1097-1134.

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

INTRODUCTION

I - Rappel de physiologie et d'endocrinologie du cycle ovarien 20

II - Nature des explorations pratiquées au laboratoire 28

III - Cas cliniques étudiés 35

CHAPITRE I - Les aménorrhées secondaires non ménopausiques 39

I - Les aménorrhées psychogènes 40

II - Les aménorrhées avec anorexie mentale 56

III - Les aménorrhées du post-partum et du post-abortum 67

IV - Les aménorrhées avec hyperandrogénie cortico-surrénale 77

V - Les aménorrhées avec hyperandrogénie ovarienne 83

VI - Les aménorrhées de la grossesse 84

Pages

VII - Les aménorrhées secondaires avec insuffisance ovarienne primitive et hypergonadotropinurie 91

CHAPITRE II - La préménopause et la ménopause 96

I - Etude de l'établissement de la ménopause 96

II - La préménopause 97

III - La ménopause 104

CONCLUSIONS 105

-:-

SERMENT

-:-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-